



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku CORTIMENT MMX (budezonid)
we wskazaniu:
„Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną
do umiarkowanej, aktywną postacią
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
gdzie leczenie preparatami
5-ASA jest niewystarczające”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-18/2015

Data ukończenia: sierpień 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	(ang. <i>confidence interval</i>), przedział ufności
CUA	(ang. <i>cost-utility analysis</i>), analiza kosztów-użyteczności
CUR	(ang. <i>cost-utility ratio</i>), współczynnik k kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
FDA	(ang. <i>Food and Drug Administration</i>), amerykańska agencja ds. żywności i leków
HTA	(ang. <i>health technology assessment</i>) - ocena technologii medycznych
ICD-10	(ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	(ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
p	(ang. - <i>p-value</i>), współczynnik istotności statystycznej
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	(ang. <i>quality adjusted life years</i>), lata życia skorygowane o jakość
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
ACG	ang. American College of Gastroenterology Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AI	ang. Activity Index – skala aktywności
ASA	aminosalicylany
AUC	ang. area under curve - pole powierzchni pod krzywą
B-MMX	budezonid MMX
BSG	ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CAI	ang. Clinical Activity Index – skala aktywności klinicznej
CED	ang. Committee to Evaluate Drugs - Komisja ds. Ewaluacji Leków
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
CRP	ang. C Reactive Protein - białko ostrej fazy
CYP	cytochrom P450
DAI	ang. Disease Activity index – skala aktywności choroby
ECCO	ang. European Crohn's and Colitis Organisation – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
ESR	ang. erythrocyte sedimentation rate – wskaźnik opadania erytrocytów
GCP	ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna
GDIS	ang. Side Effects-related General Distress – wskaźnik wyczerpania chorego z powodu działań niepożądanych
GDUR	ang. General Duration of Side Effects – wskaźnik długości okresu trwania działań niepożądanych
HIV	ang. human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. hazard ratio – hazard względny
IgG	immunoglobulina G
IgM	immunoglobulina M
IL	interleukina
ITT	ang. intention-to-treat – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MedDRA	ang. The Medical Dictionary for Regulatory Activities – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
mITT	ang. modified Intent-to-Treat - zmodyfikowana populacja oceniana zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MMX	ang., Multi-Matrix system - system wielomacierzowy

NOS	ang. The Newcastle-Ottawa Scale – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OB	odczyn Biernackiego
ODIST	ang. overall distress – wskaźnik ogólnego wyczerpania chorego
pANCA	ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies - przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów
UCDAI	ang. Ulcerative Colitis Disease Activity Index – skala aktywności WZJG
VAS	ang. Visual Analogue Scale – wizualna skala analogowa
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	25
3.3.1.3. Opis wybranych badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	32
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	32
3.3.2.1. Ocena skuteczności budezonidu MMX w monoterapii względem placebo	33
3.3.2.2. Ocena skuteczności terapii skojarzonej budezonidem MMX z mesalazyną, jej analogami bądź azatiopryną.....	34
3.3.2.3. Ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX w monoterapii względem placebo	36
3.3.2.4. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej budezonidem MMX i mesalazyną	39
3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	43
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
5. Ocena analizy wpływu na budżet	52
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	58
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	58
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	61
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	61
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	62
8.1. Rekomendacje kliniczne	62
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	62
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	63
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	64
10. Opinie ekspertów.....	65
11. Kluczowe informacje i wnioski	66
12. Źródła.....	69
13. Załączniki	70

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) PLR.4600.1639.2015.KB
23.06.2015 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Cortiment MMX (Budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu., kod EAN: 5909991205966

Wnioskowane wskazanie: Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita gubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

 PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:
nd

we wskazaniu: „Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych aktualnie refundowanych:

Substancja czynna	Postać leku	Podmiot odpowiedzialny
Prednizolon	Tabletki: 5 mg	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Prednizon	Tabletki: 1 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
metyloprednizolon	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 125 mg, 250 mg 500 mg, 1000mg	Orion Corporation
metyloprednizolon	Tabletki 16 mg	Orion Corporation
metyloprednizolon	Tabletki 16mg	InPharm Sp. z o.o.
metyloprednizolon	Tabletki 16mg	Blau Farma Group Sp. z o.o. - S.K.A.
metyloprednizolon	Tabletki 16mg	Delfarma Sp. z o.o.
metyloprednizolon	zawiesina do wstrzykiwań 40 mg/ml	Pfizer Europe MA EEIG
metyloprednizolon	Tabletki 4mg, 16 mg	Pfizer Europe MA EEIG
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 40 mg, 125 mg, 250 mg 500 mg, 1000mg	Pfizer Europe MA EEIG
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500mg, 1000 mg	Delfarma Sp. z o.o.
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1000mg	Blau Farma Group Sp. z o.o. - S.K.A.
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1000mg	PharmaVitae Sp. z o.o. sp. k.
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500mg, 1000mg	Forfarm Sp. z o.o.
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 125mg	Aga Kommerz spol. s r.o.
metyloprednizolon	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji 250 mg, 1000mg	Sun-Farm Sp. z o.o.
metyloprednizolon	Tabletki 4mg, 8mg, 16mg	Sun-Farm Sp. z o.o.

Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (dostęp 7.07.2015)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23 czerwca 2015 r., znak PLR.4600.1639.2015.KB dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Cortiment MMX (Budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu., kod EAN: 5909991205966; we wskazaniu: „Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita gubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 17 lipca 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-18/TT/2015. Następnie pismem z dnia 16 lipca 2015 r., znak PLR.4600.1639.2015.2.KB, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 31 lipca 2015 r. (pismo z dnia 24 lipca 2015 r.), pismem znak PLR.4600.1639.2015.3KB Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKOWANE]...: Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o.Warszawa 2015
- [REDAKOWANE]...: Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o.Warszawa 2015
- [REDAKOWANE]...: Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o.Warszawa 2015;
- [REDAKOWANE]...: Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o.Warszawa 2015.

Na wniosek strony - Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o., dnia 17.08.2015 r. Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.1639.2015.4.KB wydało postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cortiment MMX. Dnia 20.08.2015 r., w odpowiedzi na złożone dodatkowe wyjaśnienia oraz wniosek strony, Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.1639.2015.5.KB wydało postanowienie o wznowieniu zawieszono postępowania.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy ekonomicznej	
7)W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu analizy oraz następujących stanów zdrowia: ostre nasilenie WZJG, zabieg kolektomii, działania niepożądane po zabiegu kolektomii, leczenie immunosupresyjne i biologiczne, (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTMiT-OT-4350-18/TT/2015.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Remicade (infliksimum)			
<p>w sprawie objęcia refundacją Remicade (infl ksymb) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 roku</p> <p>Rekomendacja nr 86/2012 z dnia 29 października 2012 r.. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksimum) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksimumu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infl ksymbem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksimumu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), dlatego należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksimum) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” .</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksimumu w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksimumem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksimumu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować pacjentów kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia. Ponadto Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady uważa za zasadne zmianę działań zmierzających do wdrożenia instrumentów dostosowanych do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo-rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „bloker TNF – infliksimum”.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Uceris (budesonide)			
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) w wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 173/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada przejrzystości uważa za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) w wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dostępny jest produkt leczniczy Entocort zawierający tą samą substancję czynną o przedłużonym działaniu, który może zapewnić dostępność leczenia dla tej grupy chorych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy) produktu leczniczego Uceris (budesonide) w wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sprawie wydania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) w wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna. Refundacja we wspomnianych wskazaniach jest niezasadna ze względu na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla produktu leczniczego Entocort zawierającego tą samą substancję czynną o przedłużonym działaniu, która może zapewnić dostęp do leczenia dla tej populacji chorych.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o charakterystycznym obrazie klinicznym. Wśród nich najbardziej istotne pod względem klinicznym i prognostycznym są: choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący utrzymujące się zmiany zapalne w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarniniaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Etiologia i patogeneza

WZJG należy wraz z ChLC do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki:

- genetyczne – rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie (RNF186, OTUD3, PLA2G2E, IFNG, IL26, IL22)
- środowiskowe – bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 r.ż. rzadziej chorują na WZJG. U osób, które zaprzestały palenia choroba rozwija się częściej niż u osób nigdy niepalących.
- Immunologiczne – we WZJG następuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4. W odróżnieniu do ChLC, gdzie istotna jest aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększoną produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istotą procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin prozapalnych (TNF α , IL1 β , IL8, IL12) nad cytokinami przeciwzapalnymi (IL1ra, IL4, IL10, IL13).

Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis.

Naturalny przebieg choroby i objawy WZJG

Kardynalnym objawem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stole. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

Przewlekły przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego urozmaicają ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. Okresy bezobjawowe przeplatają się z okresami wielkich cierpień, z gorączką, stratami wody i elektrolitów, ze wstrząsem. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebicia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*).

- Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (oceniałego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

- Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

- Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

Ocena aktywności choroby

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. Aktywność choroby ustala się według kryteriów klinicznych, laboratoryjnych i endoskopowych. Klasyfikacja kliniczna wg Truelove'a i Wittsa ocenia ciężkość rzutu choroby (Tabela 3). Kliniczna klasyfikacja montrealaska ocenia aktywność choroby, z kolei klasyfikacja Mayo ocenia aktywność choroby i uwzględnia obraz endoskopowy (Tabela 4).

Tabela 3. Kliniczna klasyfikacja rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wg Truelove'a i Wittsa

Objawy	Rzut lekki	Rzut umiarkowany (pomiędzy lekkim i ciężkim)	Rzut ciężki
Liczba krwistych stolców/24h	<4	4 lub więcej	≥6 i
Tętno	<90/min	≤90/min	>90/min lub
Ciepłota ciała	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C lub
Hemoglobina	>11,5 g/dl	≥10,5 g/dl	<10,5 g/dl lub
OB	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h lub
CRP	prawidłowe	≤30 mg/l	>30 mg/l

Tabela 4. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyniowy, niewielka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wrażny rumień, zatarcie rysunku naczyniowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby

Na podstawie Szczeklik 2011, Pawlik 2011. Mowat et al.: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011(5):571-607. Ingrid Ordas, Lars Eckmann, Mark Talamini, Daniel C Baumgart, William J Sandborn. Ulcerative Colitis, Lancet 2012; 380: 1606-19.

Epidemiologia

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą ludzi młodych. Najwięcej zachorowań występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Na podstawie licznych badań przyjmuje się, że częstość występowania WZJG w ostatnich latach jest stabilna i wynosi 1,5-10,0/10⁵ ludności. Częstość występowania i zapadalność na WZJG różni się w zależności od rejonu geograficznego i rasy. Nieswoiste zapalenia jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba

Leśniowskiego-Crohna) występują najczęściej u mieszkańców Skandynawii, Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, znacznie rzadziej u ludności Azji, Afryki i Ameryki Południowej. Zapadalność w Europie wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 2-7/100 000 mieszkańców/rok (Loftus 2000). Zdecydowanie częściej stwierdza się chorobę w populacji rasy białej oraz Żydów w porównaniu z innymi grupami etnicznymi, żyjącymi w tych samych warunkach (Andus 2003). W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania u kobiet i mężczyzn (Barylski). Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Zakładając, że w Polsce zapadalność na WZJG nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane około 700 przypadków WZJG i około 180 – 250 ChL-C, a liczba chorych przekraczać znacznie 50 000.

Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postaci 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.

2. Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Glikokortykoidy są lekami o dość szerokim spektrum potencjalnych działań niepożądanych, z których niektóre mogą być nieodwracalne. Leki te są stosunkowo bezpieczne gdy są używane krótko, podczas gdy długoterminowe stosowanie może powodować poważne działania niepożądane.

- do działań niepożądanych po długotrwałym stosowaniu miejscowym należą: zaburzenia snu i nastroju, niestrawność lub nietolerancja glukozy, zmiany skórne (takie jak trądzik, obrzęk, rozstępy), zespół Cushinga. Ponadto stosowanie steroidów jest związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji po przebytej operacji.
- do działań niepożądanych po długotrwałym stosowaniu ogólnoustrojowym (zwykle > 12 tygodni) należą: zahamowanie czynności nadnerczy, zaćma (katarakta), osteoporoza, martwica głowy kości udowej, miopatia, opóźnienie wzrastania, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i podatność na zakażenia.
- do działań niepożądanych występujących w wyniku nagłego odstawienia sterydów należą: ostra niewydolność nadnerczy, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie, podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.

4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne - infliksymab.

5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Źródło: Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), <http://gastrologia.mp.pl/>, dostęp 9.07.2015. Eaden J, Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003,18 Suppl 2:15-21. Szczeklik 2011, Pawlik 2011, Mowat et al.: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011(5):571-607.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	CortimentMMX, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabletek, EAN: 5909991205966
Substancja czynna	Budezonid
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Budezonid to syntetyczny glikokortykosteroid o bardzo silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia nie działając na przyczynę. Dokładny mechanizm działania budezonidu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie jest w pełni poznany. Zasadniczo budezonid hamuje wiele procesów związanych ze stanem zapalnym, w tym wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym oraz ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonki i nabłonka. W dawkach odpowiadających klinicznie dawce prednizolonu budezonid w znacząco mniejszym stopniu hamuje czynność podwzgórze-przysadki-nadnerczy i ma mniejszy wpływ na wskaźniki stanu zapalnego

Źródło: ChPL Budezonid (9.06.2014 r.), dokumenty refundacyjne

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Krajowa
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.01.2015 r. 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 23.01.2014 r.
Dawka i schemat dawkowania według ChPL	Dawkowanie Zalecana dawka dobową do indukcji remisji jest jedna tabletką 9 mg CortimentMMX rano, przez okres 8 tygodni. W przypadku konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki.
Zarejestrowane wskazanie	CortimentMMX wskazany jest do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej z orzeszków ziemnych lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Budezonid (9.06.2014 r.), dokumenty refundacyjne

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Propozycja utworzenia grupy limitowej dla leku CortimentMMX
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: dokumenty refundacyjne

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Jednym z głównych celów terapeutycznych w WZJG jest uzyskanie remisji przy zmniejszonym ryzyku działań niepożądanych terapeutyków. W ramach pierwszej linii leczenia rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu WZJG zalecane jest stosowanie głównie mesalazyny, w postaci doodbytniczej (zapalenie odbytnicy oraz dystalna forma WZJG) w dawce co najmniej 1 g/dobę (w przypadku WZJG o aktywności od małej do średniej) i/lub w formie doustnej (lewostronne lub rozległe WZJG). W razie nieskuteczności leczenia mesalazyną lub w przypadku cięższego przebiegu choroby obok terapii miejscowej stosowane są również preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) także w postaci doustnej. Uznaje się również, iż leczenie skojarzone aminosalicylanami stosowanymi miejscowo z formą doustną wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią, niezależnie od miejsca występowania zmian chorobowych. Jeśli taka terapia nie jest skuteczna, lekami alternatywnymi są steroidy stosowane doodbytniczo (czopki, pianki doodbytnicze) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA. Każdy pacjent po osiągnięciu remisji z zastosowaniem preparatów 5-ASA i/lub steroidów powinien być leczony podtrzymująco. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ww. metodami, w dalszej kolejności, zaleca się rozważenie terapii z udziałem leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklosporyna) i/lub leków biologicznych. Leczenie biologiczne, czyli preparaty przeciwciał przeciwko TNF- α obejmują dwa preparaty: adalimumab i infliksymab, jednakże leczenie biologiczne jest zarezerwowane dla wyjątkowych sytuacji, gdy nie można uzyskać remisji i/lub inne leki są przeciwwskazane.

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu C, przeprowadzono w dniu 13.07.2015 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2009-2015. Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>CAG (Kanada) 2015</p>	<p><u>Konsensus postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG: stosowanie amino salicylanów (5-ASA)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią zmian ograniczonych do wrzodziejącej odbytnicy, zalecane jest stosowanie 5-ASA w dawce 1 g na dobę, w leczeniu pierwszego rzutu w celu indukcji remisji. 2. W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej zalecane są wlewki z 5-ASA, w dawce co najmniej 1 g na dobę, jako alternatywa terapia pierwszego rzutu w celu wywołania całkowitej remisji. 4. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG zlokalizowaną poza odbytnicą, połączenie podawania 5-ASA w formie doodbytniczej i doustnej jest rekomendowane. 5. U pacjentów nie reagujących na doustne leczenie 5-ASA zalecane jest włączenie innego preparatu 5-ASA w formie doustnej w celu indukcji remisji. <p><u>stosowanie kortykosteroidów</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG, którzy nie odpowiadają na leczenie 5-ASA zaleca się doustne podawanie kortykosteroidów jako drugiej linii terapia, aby indukować całkowitą remisję. 2. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej, lewostronną postacią WZJG, którzy nie reagują na leczenie 5-ASA w formie doodbytniczej leczenie kortykosteroidami w ramach terapii drugiego rzutu jest rekomendowane. <p>3. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG budezonid MMX jest rekomendowany jako alternatywne leczenie pierwszego rzutu w celu indukcji całkowitej remisji.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Kortykosteroidy nie są rekomendowane jako terapia podtrzymująca remisję, gdyż są nieefektywne i ich długotrwałe stosowanie wiąże się z wieloma efektami ubocznymi.
<p>PTGE (Polska) 2013</p>	<p>Celem leczenia jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Steroidy są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i ich dawki powinny być sukcesywnie redukowane. Nie zaleca się wielokrotnego powtarzania steroidoterapii oraz przewlekłego stosowania nawet małych dawek steroidów.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia zapalenia odbytnicy</u></p> <p>W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności steroidy</p>

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	<p>stosowane doodbytniczo (czopki, pianki doodbytnicze) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego lewostronnego WZJG</u></p> <p>W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest stosowanie doustnie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny oraz preparatów o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny doustnie i/lub w postaci wlewek lub pianek doodbytniczych.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego rozległego WZJG</u></p> <p>W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (pancolitis) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi należy dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2 g/dobę.</p> <p>W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.). W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anti-TNF.</p>
NICE (Anglia) 2013	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia zapalenie odbytnicy i esicy</u></p> <p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zalecane są: 5-ASA stosowane miejscowo bądź doustne aminosalicylany jako terapia skojarzona z tymi lekami podawanymi miejscowo.</p> <p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których nie można zastosować aminosalicylanów (stwierdzona nietolerancja, przeciwwskazania lub brak zgody chorego), zaleca się stosowanie: kortykosteroidów stosowanych miejscowo, lub prednizolonu w formie doustnej, w zależności od preferencji chorego.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego lewostronnego WZJG</u></p> <p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu lewostronnego lub rozległego zapalenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie doustnych aminosalicylanów w wysokich początkowych dawkach oraz rozważenie dodania do terapii aminosalicylanów podawanych miejscowo lub dipropionianu beklometazonu w formie doustnej, w zależności od preferencji chorego.</p> <p>W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których nie można zastosować aminosalicylanów (stwierdzona nietolerancja, przeciwwskazania lub brak zgody chorego), zaleca się stosowanie prednizolonu w postaci doustnej.</p> <p><u>Wszystkie postaci WZJG</u></p> <p>U wszystkich chorych, u których nie zaobserwowano poprawy po 4 tygodniach leczenia pierwszego rzutu aminosalicylanami lub stwierdzono pogorszenie objawów należy rozważyć dodanie do terapii prednizolonu w formie doustnej. Jednocześnie należy przerwać stosowanie dipropionianu beklometazonu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie doustnym prednizolonem przez 2-4 tygodni, należy rozważyć dodanie takrolimusu w postaci doustnej do obecnej terapii.</p>
ECCO (Europa) 2012	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego zapalenie odbytnicy</u></p> <p>Pierwszą linią leczenia WZJW o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w celu indukcji remisji czynnego zapalenia odbytnicy jest mesalazyna w postaci czopków w dawce 1 g/dobę. Wlewy doodbytnicze są uznawane za alternatywną formę podania mesalazyny. Stosowanie czopków w porównaniu do wlewek doodbytniczych uważa się za bardziej skuteczną oraz lepiej tolerowaną formę podania leku. W celu wzmocnienia efektów leczenia zaleca się leczenie skojarzone mesalazyny stosowanej miejscowo z formą doustną lub z lekami steroidowymi stosowanymi miejscowo. Mesalazyna w formie doustnej wykazuje niższą skuteczność w porównaniu z lekiem tym podawanym miejscowo. W przypadku oporności na leczenie, zaleca się rozważenie terapii z udziałem leków immunosupresyjnych i/lub leków biologicznych.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego lewostronnego WZJG</u></p> <p>U pacjentów z lewostronną WZJG w celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się: aminosalicylany w formie wlewek doodbytniczych w dawce 1 g/dobę, leczenie skojarzone aminosalicylanami w formie wlewek z mesalazyną podawaną doustnie w dawce >2 g/dobę, lub leki steroidowe podawane miejscowo. Terapię lekami steroidowymi lub aminosalicylanami podawanymi miejscowo uznaje się jako: równie skuteczną w porównaniu z monoterapią doustnymi aminosalicylanami, ale mniej skuteczną w porównaniu z terapią skojarzoną lekami z grupy 5-ASA podawanymi miejscowo oraz doustnie. Leczenie kortykosteroidami jest zalecane w przypadku braku odpowiedzi na leczenie mesalazyną.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego rozległego WZJG</u></p> <p>U pacjentów z rozległym WZJG o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się doustne leki z grupy 5-ASA w dawce >2 g/dobę. W celu zwiększenia wskaźnika remisji u chorych zaleca się leczenie skojarzone doustnymi lekami z grupy 5-ASA z formą podawaną miejscowo. W przypadku oporności na leczenie mesalazyną, zaleca się rozważenie terapii systemowej z udziałem kortykosteroidów.</p> <p>Budezonid w obecnej postaci nie jest zalecany w rutynowej praktyce klinicznej. Jednakże niedawno zakończone próby kliniczne III fazy porównujące skuteczność indukcji remisji Budezonidu MMX i placebo wstępnie wskazują na znaczące korzyści zastosowania nowej formy Budezonidu nad placebo w indukcji remisji.</p>
BSG 2011	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego zapalenie odbytnicy</u></p> <p>U pacjentów z zapaleniem odbytnicy w celu indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie mesalazyny podawanej miejscowo w dawce 1-2 g/dobę. W przypadku oporności na leczenie zaleca się dodanie do terapii mesalazyny w postaci doustnej w dawce 2-4 g/dobę lub balsalazydu w dawce 6,75 g/dobę. Kortykosteroidy podawane miejscowo wykazują niższą skuteczność w porównaniu z mesalazyną podawaną miejscowo i ich stosowanie powinno być rozważone jako terapia drugiej linii u chorych nieodpowiadających na</p>

we wskazaniu: „Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	<p>leczenie mesalazyną podawaną miejscowo. W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego doustną mesalazyną z postacią stosowaną miejscowo lub z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, zaleca się doustne leczenie prednizolonem w dawce 40 mg/dobę. Leczenie miejscowe należy traktować jako terapię wspomagającą.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego lewostronnego WZJG</u></p> <p>W celu indukcji remisji lewostronnego lub rozległego WZJG o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu jako lek pierwszego wyboru zaleca się stosowanie doustnej mesalazyny w dawce 2,4- 4,8 g/dobę lub balsalazydu w dawce 6,75 g/dobę. Terapia skojarzona mesalazyny podawanej miejscowo z formą doustną w dawce >2 g/dobę wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią. W przypadku oporności na leczenie mesalazyną u chorych w fazie umiarkowanego rzutu choroby, zaleca się stosowanie prednizolonu w dawce 20-40 mg/dobę.</p>
<p>ACG (USA) 2010</p>	<p>Cele leczenia WZJG jest indukcja i utrzymanie remisji objawy, aby zapewnić lepszą jakość życia, zmniejszenie konieczności długoterminowego stosowania kortykosteroidów oraz minimalizacji ryzyka raka.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnej lub umiarkowanej dystalnej postaci WZJG</u></p> <p>U pacjentów z łagodną do umiarkowanej dystalną postacią WZJG zalecane jest leczenie aminosalicylanami w formie doustnej, leczenie miejscowe mesalazyną lub steroidami. Środki działające miejscowo takie jak mesalazyna preferowane są bardziej aniżeli leczenie miejscowe steroidami lub doustne leczenie aminosalicylanami. Połączenie aminosalicylanów w formie doustnej z amino salicylanami w formie doodbytniczej wykazuje większą efektywność aniżeli stosowanie każdej z tych form indywidualnie. U pacjentów opornych na aminosalicylany lub kortykosteroidy w formie doustnej, wlewy z mesalazyny lub czopki mogą być stosowane. U pacjentów, u których powyższe leczenie nie przyniosło efektów zastosowanie leczenia prednizolonem w dawce do 40 - 60 mg na dobę bądź infliksymbem w dawce indukcyjnej 5 mg/kg w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii może zostać zastosowane, choć dwa powyższe leki nie były testowane u pacjentów z dystalną formą WZJG.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia rozległej postaci WZJG</u></p> <p>U pacjentów z rozległym zapaleniem jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby zaleca się rozpoczęcie leczenia od zastosowania doustnej sulfasalazyny w dawce 4- 6 g/dobę lub innego leku z grupy aminosalicylanów w dawce 4,8 g/dobę w przeliczeniu na kwas 5-aminosalicylanowy. Leczenie steroidami jest rekomendowane dla chorych nieodpowiadających na leczenie doustnymi aminosalicylanami skojarzonymi z formą podawaną miejscowo lub w przypadku objawów w stopniu wymagającym szybkiej interwencji. U chorych opornych na leczenie doustnymi lekami steroidowymi w fazie rzutu choroby o umiarkowanym nasileniu, u których nasilenie objawów choroby nie wymaga zastosowania leczenia dożylnego, zaleca się stosowanie 6-merkaptopuryny lub azatiopryny. W przypadku oporności lub nietolerancji na leczenie tiopurynami u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych, zaleca się terapię infliksymbemem w dawce indukcyjnej 5 mg/kg w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii.</p>
<p>WGO 2009</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnej lub umiarkowanej dystalnej postaci WZJG</u></p> <p>W leczeniu rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie leków z grupy 5-ASA podawanych doustnie lub doodbytniczo: glikokortykosteroidów podawanych doodbytniczo. U chorych nieodpowiadających na leczenie zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w formie doustnej lub dożylniej w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia łagodnego lub umiarkowanego rozległego WZJG</u></p> <p>W leczeniu rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zaleca się stosowanie leków z grupy 5-ASA podawanych doustnie lub miejscowo. U chorych nieodpowiadających na leczenie zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w formie doustnej lub dożylniej w skojarzeniu z azatiopryną lub 6- merkaptopuryną lub infliksymbemem lub cyklosporyną.</p>

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w indukcji remisji rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych


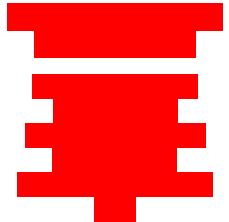
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
	„We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego o małej do umiarkowanej aktywności stosuje się początkowo aminosalicylany. Jeśli nie ma odpowiedzi na te leki, w grę wchodzi glukokortykosteroidy układowe. Budezonid MMX dobrze wypełnia lukę między słabiej działającymi aminosalicylanami a zbyt silnymi glukokortykosteroidami układowymi, obciążonymi na dodatek poważnymi działaniami niepożądanymi o charakterze ogólnoustrojowym.”	„Budezonid MMX może zastąpić leczenie glukokortykosteroidami układowymi.”	„Glukokortykosteroidy układowe.”	„Najskuteczniejszym sposobem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest zastosowanie glukokortykosteroidów. W przypadku klasycznych leków z tej grupy zastrzeżenia budzą ogólnoustrojowe działania niepożądane i rozwój steroidozależności.”
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	„Aktualnie w łagodnych i średnich postaciach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się preparatu 5ASA. Przy ich nieskuteczności konieczne jest stosowanie steroidów – w Polsce dostępne jest jedynie leczenie steroidami ogólnodziałającymi z istniejącym ryzykiem powikłań steroidoterapii ogólnoustrojowej. Zastosowanie Budezonidu MMX rozszerza możliwość skutecznego i bezpiecznego leczenia opisanych wyżej przypadków colitis uclerosa.”	„Budezonid MMX będzie mógł zastąpić steroidy ogólnoustrojowe, które charakteryzują się ryzykiem istotnych powikłań przy długotrwałym stosowaniu.”	„Steroidy ogólnoustrojowe.”	„W opisanych przypadkach choroby wskazane i najskuteczniejsze jest leczeniem steroidami ogólnoustrojowymi (ale jak napisano już wyżej) – to leczenie obciążone jest istotnymi powikłaniami.”

Tabela 10. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Cortiment MMX

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
	„(...) Możemy tylko potwierdzić, że terapia budesonidem MMX była stosowana w bardzo ograniczonym zakresie w ramach importu indywidualnego oraz szerszej na własny koszt pacjentów, tak samo jak terapia budesonidem w postaci pianki doodbytniczej. Brak finansowania pianki i/lub leczenia wlewkami z hydrokortyzonu uważamy za skandal. Leczenie doodbytnicze w przypadku zajęcia tyko odbytnicy i zstępniczy jest skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż leczenie doustne. W przypadku mesalazyny po wielu latach ta prawda przebiła się do decydentów.”	„1. Sterydoterapia ogólna obciążona poważnymi i licznymi powikłaniami będzie mogła być ograniczona, 2. liczba kolektom ii czyli osób ze stomią stałą i/lub czasową ulec może zmniejszeniu.”	„(...) Polityka „zdrowotna” prowadzona od wielu lat wskazuje, że najtańszą technologią jest ta, której zastosowanie odsuwa skutki finansowe jej stosowania na lata późniejsze. Najlepszym przykładem jest brak skutecznego leczenia zachowawczego stopy cukrzycowej (ona Ama jest porażką leczenia cukrzyca) i amputacja jako metoda terapii. Kolektomia powinna być stosowana, szczególnie u młodych chorych po zastosowaniu wszystkich innych metod terapii, w tym leczenia biologicznego.”	„ Jedyłą skuteczną metodą wyleczenia WZJG jest usunięcie całego jelita grubego, jest to jednak metoda leczenia przez okaleczenie i powinna być stosowana, gdy inne metody leczenia zachowawczego zawiodą lub gdy pojawią się zmiany przednowotworowe w jelicie, bądź leczenie zachowawcze wiąże się z występowaniem działań nieporządkanych. Kolektomia, aczkolwiek dzisiaj nie jest skazaniem wszystkich chorych na bycie stomikami do końca życia, ale na pewno nie jest metoda z wyboru, tylko

we wskazaniu: „Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita gubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
				ostatecznością.

Tabela 11. Leki refundowane w leczeniu WZJG dostępne w aptece na receptę

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO
Prednizolon	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizolon	9,72	13,75	13,75	Ryczałt
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy dostosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon	7,56	8,32	1,18	Ryczałt
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297023		22,46	29,62	29,62	Ryczałt
Prednizon	Encorton, tabl., 10 mg	20 tabl.	5909990405329		16,20	20,34	11,85	Ryczałt
Prednizon	Encorton, tabl., 20 mg	20 tabl.	5909990405428		21,60	27,95	23,70	Ryczałt
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023		22,46	29,62	29,62	Ryczałt
Metyloprednizolon	Metypred, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990316519	82.3, Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	Ryczałt
Metyloprednizolon	Metypred, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990316618		24,51	32,10	32,10	Ryczałt
Metyloprednizolon	Medrol, tabl., 4 mg	20 tabl.	5909990683123		6,5	6,83	9,26	Ryczałt
Metyloprednizolon	Medrol, tabl., 4 mg	50 tabl.	5909990683215		33,48	35,15	43,94	Ryczałt
Metyloprednizolon	Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501		5,51	5,79	8,22	Ryczałt
Metyloprednizolon	Meprelon, tabl., 8 mg	30 tabl.	5909990834464		10,8	11,34	15,41	Ryczałt
Metyloprednizolon	Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539		22,03	23,13	29,49	Ryczałt

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 17.07.2015 r.)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator w analizie wnioskodawcy wskazano leczenie prednizonem, prednizolonem i metyloprednizolonem. Są to steroidowe leki doustne finansowane w wskazaniu WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Według najnowszych światowych wytycznych leczeniem z wyboru u chorych, u których zmiany zapalne ograniczone są do odbytnicy i esicy, jest stosowanie doodbytniczych preparatów (wlewek, pianek lub czopków) z aminosalicylanami (najczęściej mesalazyną) w monoterapii lub w skojarzeniu z aminosalicylanami stosowanymi doustnie. Lekami drugiego rzutu w przypadku niepowodzenia leczenia mesalazyną w postaci doodbytniczej są leki steroidowe stosowane doodbytniczo. W przypadku zmian lewostronnych lub rozległych zalecane jest leczenie aminosalicylanami podawanymi doustnie oraz lekami steroidowymi lub aminosalicylanami w postaci doodbytniczej. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie mesalazyną, przeciwwskazań do jej stosowania lub pogorszenia objawów choroby zalecane jest włączenie do terapii leku steroidowego o działaniu ogólnym podawanego w postaci doustnej lub dożylniej (mogą stanowić terapię skojarzoną z mesalazyną). U wszystkich chorych, niezależnie od rozległości zmian, u których doszło do niepowodzenia leczenia lekiem steroidowym w wyniku steroidooporności lub u chorych steroidozależnych należy rozważyć terapię z udziałem leków immunosupresyjnych (cyklosporyny, azatiopryny lub merkaptopuryny), a w dalszej kolejności włączenie leczenia lekami biologicznymi (np. infliksymabem).

Należy zwrócić uwagę, że zarówno Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości (opinia nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.) wydała negatywną rekomendację dotyczącą wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzanie z zagranicy produktu leczniczego (import docelowy) Uceris (budezonid), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna z uwagi na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla innego produktu leczniczego zawierającego budezonid (Entocort) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Należy jednak zaznaczyć, że Entocort jest zarejestrowany tylko we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.

Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...), jednakże nie uwzględniono preparatu Budenofalk. Obecnie Budenofalk nie jest refundowany w Polsce, ale jest dostępny przy 100% odpłatności zarówno w formie kapsułek dojelitowych twardych, jak i pianki doodbytniczej. Budenofalk zawiera jako substancję czynną budezonid czyli tą samą substancję co Cortiment MMX. Ponadto Budenofalk w formie pianki doodbytniczej otrzymał pozytywne rekomendacje refundacyjne PBAC 2013 i SMC 2007 dotyczące finansowania u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji. Choć jak wspomniano obecnie nie jest refundowany w Polsce, jednakże wnioski z porównania do ww. leku dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Leczenie prednizonem prednizolonem i metyloprednizolonem	„Rozważając wybór komparatora rozpatrywano te technologie, które w praktyce mogą zostać zastąpione przez budezonid MMX®. Zatem, ponieważ leki w postaci doodbytniczej stosuje się w WZJG ograniczonym do odbytnicy (w tej postaci choroby nie stosuje się leków steroidowych doustnych), technologie w formie wlewek, pianek i czopków nie stanowią komparatorów w niniejszej analizie. Ponadto, nie stanowią ich też leki, które są stosowane na innych etapach leczenia, tj. leki immunosupresyjne i biologiczne. Budezonid MMX®, podobnie jak inne leki steroidowe doustne, może być stosowany w skojarzeniu z mesalazyną lub innymi lekami z grupy aminosalicylanów, jeśli monoterapia tymi lekami nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Zatem, aminosalicylany nie stanowią alternatywy dla budezonidu MMX®. Alternatywy nie stanowią też leki steroidowe podawane dożylnie, gdyż taka forma leczenia stosuje się u chorych z ciężkim rzutem choroby. Budezonid MMX®, jako lek steroidowy, powinien być porównany z innymi lekami z tej grupy, które są finansowane w tym samym wskazaniu, tj. postać aktywna WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Zgodnie z treścią <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> oraz z	Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Nieuwzględniono preparatu Budenofalk. Obecnie Budenofalk nie jest refundowany w Polsce, ale jest dostępny przy 100% odpłatności zarówno w formie kapsułek dojelitowych twardych, jak i pianki doodbytniczej. Budenofalk zawiera jako substancję czynną budezonid czyli tą samą substancję co Cortiment MMX. Ponadto Budenofalk w formie pianki doodbytniczej otrzymał pozytywne rekomendacje refundacyjne

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
	<p>wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy <i>Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.</i>, stwierdzono, iż spośród doustnych leków steroidowych, obecnie w Polsce ze środków publicznych finansowane jest leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z użyciem prednizonu, prednizolonu, metyloprednizolonu, deksametazonu i triamcynolonu. Obecnie, w leczeniu WZJG nie jest finansowany żaden produkt leczniczy zawierający budezonid. Dodatkowo wybór komparatorów oparto na wynikach badania ankietowego wśród polskich Ekspertów Klinicznych.</p> <p>Jedynym obecnie finansowanym w Polsce lekiem doustnym zawierającym budezonid jako substancję czynną jest preparat o modyfikowanym uwalnianiu Entocort®. Zarejestrowany jest on jednak we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą. Preparat jest opracowany w sposób umożliwiający uwalnianie substancji czynnej w tych obszarach jelita, które są specyficzne właśnie dla choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>W związku z powyższym, nie stanowi on komparatora w niniejszej analizie. Ostatecznie, na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla leku Cortiment®MMX® w zdefiniowanej populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby są: prednizon; prednizolon; metyloprednizolon.”</p>	<p>PBAC 2013 i SMC 2007 dotyczące finansowania u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji. Choć jak wspomniano obecnie nie jest refundowany w Polsce. Jednakże wnioski z porównania do ww. leku dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych odnalazł 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy, w tym:

- Prantera 2013 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami w populacji chorych na nieswoiste zapalenia jelit (w tym WZJG).
- De Cassan 2012 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków steroidowych drugiej generacji w leczeniu WZJG oraz choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Sherlock 2010 – ocena skuteczności leczenia doustnym budezonidem chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

We wszystkich odnalezionych przeglądach oceniano terapię budezonidem MMX w dawce 9 mg u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Tabela 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej budezonidu

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie oraz metodyka	Wnioski
Prantera 2013	Baza Medline (11 maja 2011 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami drugiej generacji, w tym budezonidem MMX, w populacji chorych na nieswoiste zapalenia jelit.	34 badania RCT, w tym 3 RCT dotyczące stosowania budezonidu MMX u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: CORE I; CORE II; D'Haens 2010.	<p><u>Skuteczność:</u> W badaniach CORE I i CORE II po 8 tygodniach leczenia wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy budezonidem MMX a placebo w odniesieniu do indukcji remisji chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu D'Haens 2010 po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych osiągających remisję i/lub redukcję nasilenia choroby w grupie budezonidu MMX niż w grupie placebo.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u> Profil bezpieczeństwa leczenia budezonidem MMX w badaniach CORE I i CORE II był porównywalny z grupą otrzymującą placebo. W badaniu D'Haens 2010 podano tylko dane dla grupy budezonidu MMX. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, ból brzucha, przeziębienie, biegunka, gazy jelitowe oraz grypa.</p>
De Cassan 2012	Bazy PubMed, Medline, Cochrane i Embase (publikacje od września 1960 r. do kwietnia 2011 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków steroidowych drugiej generacji w leczeniu WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna.	19 badań RCT, 2 badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w tym: 3 RCT dotyczące stosowania budezonidu MMX u chorych z łagodnym do umiarkowanego rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: CORE I; CORE II; D'Haens 2010.	<p><u>Skuteczność:</u> W badaniach CORE I i CORE II budezonid MMX istotnie statystycznie zwiększał częstość osiągnięcia remisji w porównaniu z placebo u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu D'Haens 2010 po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych osiągających remisję i/lub redukcję nasilenia choroby w grupie budezonidu MMX niż w grupie placebo.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u> Na podstawie badań klinicznych CORE I i CORE II stwierdzono, iż budezonid MMX w dawce 9 mg jest dobrze tolerowany przez chorych. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane ze przyjmowaniem leków steroidowych zaobserwowano u 5,5% chorych. Do najczęstszych zanotowanych zdarzeń niepożądanych należały: twarz księżycowata, wahania nastroju i zaburzenia snu.</p>

Badanie	Przeszukane bazy i data przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie oraz metodyka	Wnioski
<p>Sherlock 2010</p>	<p>Bazy Medline (publikacje od 1950 r. do 25 listopada 2009 r.), Embase (publikacje od 1980 r. do 25 listopada 2009 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders (IBD/FBD) Grup Specialised Trial Register I badania trwające zamieszczone na stronie http://ClinicalTrials.gov (do 25 listopada 2009 r.), a także referencje ze wszystkich włączonych do analizy badań, doniesienia konferencyjne (do 2007 r.) oraz zaczerpnięto opinii ekspertów w sprawie trwających nieopublikowanych badań klinicznych.</p>	<p>Ocena skuteczności leczenia doustnym budezonidem w celu indukcji remisji w populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>	<p>3 badania RCT, w tym: 1 badanie RCT dotyczące stosowania budezonidu MMX u chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: D'Haens 2010.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> W badaniu D'Haens 2010 po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano wyższy odsetek chorych osiągających remisję i/lub redukcję nasilenia choroby w grupie budezonidu MMX niż w grupie placebo. Różnica ta jednak nie była statystycznie istotna. W badaniu D'Haens 2010 po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy budezonidem MMX a placebo w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów w skali endoskopowej jedynie na odcinku esicy.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy, w celu odnalezienia danych naukowych dokonano przeglądu baz:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- Centre for Reviews and Dissemination
- Rejestr badań klinicznych: National Institutes of Health.
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL).

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 17 sierpnia 2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii wnioskodawcy. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnych oraz ChPL Cortiment MMX.
Interwencja	Budezonid MMX przyjmowany doustnie w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni (indukcja remisji), w monoterapii lub w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami bądź z azatiopryną.	Brak uwag. Dawkowanie, czas trwania terapii zgodny z ChPL Cortiment MMX
Komparatory	Prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, podawane doustnie (nie definiowano dawki a priori), w monoterapii lub w skojarzeniu z aminosalicylanami.	Patrz tabela 11. „Komentarz oceniającego”
Punkty końcowe	Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.	Brak uwag.
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)6, badania, w których udział brało co najmniej 10 osób w grupie.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis wybranych badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono 3 badania z udziałem budezonidu, w tym:

- Budezonid MMX:
 - badanie CORE I – publikacja Sandborn 2012
 - badanie CORE II – publikacja Travis 2014.
- Budezonidu MMX w skojarzeniu z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną:
 - badanie D’Haens 2010.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 15. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania dla budezonidu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Leki steroidowe stosowane w monoterapii				
<p>CORE I (Sandborn 2012)</p> <p>Sponsor: Santarus Inc. oraz Cosmo Pharmaceuticals SpA.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie; podwójnie maskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA. Superiority Skala Jadad: 5/5</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> Budezonid MMX, p.o., w dawce 9 mg/dobę, przez 8 tygodni</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> placebo przez 8 tygodni</p> <p>Okres obserwacji 10 tygodni, w tym: okres leczenia – 8 tygodni; follow-up – 2 tygodnie (analiza bezpieczeństwa)</p>	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: 4-10 punktów w skali UCDAI Grupa badana: N= 123 Grupa kontrolna: N=121</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat; • rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby; • choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy na podstawie badania histologicznego biopsji pobranego • podczas wstępnej kolonoskopii przez zaślepienie badacza (z uwagi na długi czas oczekiwania na • wyniki badań histologicznych, nie stanowiły one kryterium włączenia do badania, jednakże chorzy u • których nie otrzymano dodatniego wyniku testu nie zostali włączeni do populacji mITT); • 4-10 punktów w skali UCDAI. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie kortykosteroidów doustnie lub doodbytniczo w okresie 4 tygodni przed wizytą wstępną; • stosowanie leków immunosupresyjnych w okresie 8 tygodni przed wizytą wstępną; • stosowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa (infliksymb, adalimumab) w • okresie 3 miesięcy przed wizytą wstępną; • uczestnictwo w eksperymentalnych badaniach klinicznych w czasie ostatnich 3 miesięcy; • rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali UCDAI>10 pkt.); • ostra toksyczna rozstrzeń okrężnicy występująca obecnie lub w przeszłości; • choroba obejmująca jedynie odbytnicę (zmiany ograniczone do 15 cm od odbytu); • obecność zakażeń w obrębie jelita grubego; • niedokrwistość, leukopenia lub granulocytopenia o ciężkim nasileniu; 	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja; • odpowiedź kliniczna; • odpowiedź endoskopowa; • gojenie błony śluzowej; • ustąpienie objawów; • profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona, spodziewana lub planowana ciąża; • karmienie piersią; • marskość wątroby lub inne choroby nerek lub wątroby lub ich niewydolność; • choroby narządowe lub układowe o ciężkim nasileniu; • miejscowe lub układowe stany chorobowe wymagające zastosowania terapii kortykosteroidami i/lub • lekami immunosupresyjnymi; • cukrzyca typu 1.; • jaskra; • zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusem HIV; • stosowanie terapii równoległej (chorzy otrzymujący mesalazynę lub inne doustne leki z grupy 5-ASA w momencie wizyty wstępnej musieli przerwać terapię co najmniej 2 dni przed randomizacją). 	
<p>CORE II (Travis 2014)</p> <p>Sponsor: Cosmo Pharmaceuticals SpA. oraz Ferring Pharmaceuticals, St Prex Switzerland.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie; podwójnie maskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA. Superiority Skala Jadad: 5/5</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> budezonid MMX, p.o., w dawce 9 mg/dobę, przez 8 tygodni <u>Interwencja kontrolna:</u> placebo przez 8 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni</p>	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby: 4-10 punktów w skali UCDAI Grupa badana: N= 128 Grupa kontrolna: N=129 <u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat; • rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu • choroby; • choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy na podstawie międzynarodowych kryteriów diagnostycznych • oraz badania histologicznego 3 bioposzlądów pobranych z najbardziej narażonych obszarów • jelita, podczas badania wstępnego przez zaślepieniego badacza, analizowanego w centralnym ośrodku • przez zaślepienie histopatologów (wyniki badań histologicznych nie stanowiły kryterium włączenia do badania, jednakże chorzy u których nie otrzymano dodatniego wyniku testu nie zostali włączeni do populacji mITT); • 4-10 punktów w skali UCDAI. 	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja; • odpowiedź kliniczna; • odpowiedź endoskopowa; • gojenie błony śluzowej; • ustąpienie objawów; • profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków steroidowych doustnie lub doodbytniczo w okresie 4 tygodni przed wizytą wstępną; • stosowanie leków immunosupresyjnych w okresie 8 tygodni przed wizytą wstępną; • stosowanie przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa w okresie 3 miesięcy przed wizytą wstępną; • stosowanie leków wpływających na aktywność cytochromu P450 3A4 (ketykonazol, fenytoina); • stosowanie antybiotyków; • rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali UCDAI>10 pkt.); • ostra toksyczna rozstrzeń okrężnicy występująca obecnie lub w przeszłości; • choroba obejmująca jedynie odbytnice (zmiany ograniczone do 15 cm od odbytu); • obecność zakażeń w obrębie jelita grubego (tj Shigella spp, Clostridium spp, Salmonella spp, pasożyty lub ich jaja); • obecność toksyn Clostridium difficile A lub B; • niedokrwistość (poziom hemoglobiny <10,5 g/dl), leukopenia lub granulocytopenia o ciężkim nasileniu; • ciąża lub kamienie piersią; • marskość wątroby lub inne choroby nerek lub wątroby lub ich niewydolność; • choroby narządowe lub układowe o ciężkim nasileniu; • cukrzyca typu 1.; • jaskra; • zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusem HIV; • stosowanie terapii równoległej (chorzy otrzymujący leki z grupy 5-ASA w momencie wizyty wstępnej, • musieli przerwać terapię co najmniej 2 dni przed randomizacją w przypadku leków doustnych oraz co najmniej 4 tygodnie w przypadku leków doodbytniczych). 				
<p>Leki steroidowe stosowane w skojarzeniu z mesalazyną, sulfasalazyną lub olsalazyną</p>				
<p>D'Haens 2010 Sponsor: Crinos S.p.A., Italy and Cosmo</p>	<p>RCT wielośrodkowe międzynarodowe, 2- etapowe: etap I: badanie randomizowane, podwójnie zaślepione etap II: badanie niezaślepione; klasyfikacja AOTMiT: IIA superiority</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> Etap I: budezonid MMX p.o, w dawce 9 mg, podawany przez 4 tygodnie <u>Interwencja kontrolna:</u> placebo podawane</p>	<p>Dorośli chorzy ze zdiagnozowanym WZJG w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby (położonego do zgięcia śledzionowego) poniżej 14 pkt w skali CAI Grupa badana: N=18 Grupa kontrolna: N=18</p>	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja lub redukcja wyniku w skali CAI;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Technologies Ltd, Ireland.	Skala Jadad: 3/5	<p>przez 4 tygodnie</p> <p>Etap II: budezonid MMX p.o, w dawce 9 mg, podawany przez 4 tygodnie</p> <p>Wszyscy chorzy utrzymywali przyjmowaną dotychczas terapię doustną mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną w dawce od 0 do 3 g/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie aktywnego lewostronnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (do zgięcia śledzionowego); • poniżej 14 punktów w skali CAI (tylko faza łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby); • ustabilizowane leczenie doustnym 5-ASA w dawce od 0 do 3 g/dobę podawane przez okres co najmniej dwóch miesięcy przed rozpoczęciem badania; • pełne badanie kolonoskopowe wykonane na wizycie skriningowej jeśli nie było ono wykonane w ciągu ostatnich 3 lat; • elastyczna rektosigmoidoskopia wykonana u chorych, u których wykonano kolonoskopię w przeciągu ostatnich 3 lat; • biopsaty zebrane z obszarów tkanek o najwyższym nasileniu choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie obejmujące jedynie odbytnicę (zmiany ograniczone do obszaru do 15 cm od odbytu); • rozpoznanie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali CAI>14); • rozległe zapalenie jelita grubego powyżej zgięcia śledzionowe okrężnicy; • nawrót choroby spowodowany zakażeniem w obrębie jelita grubego; • stosowanie doustnych lub miejscowych leków steroidowych w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu; • stosowanie leków immunosupresyjnych, z wyjątkiem 6-merkaptopuryny i azatiopryny; • wcześniejsze leczenie z użyciem przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa; • stosowanie lub stosowanie leków wpływających na motorykę jelit, takich jak leków przeciwbiegunkowych lub leków • zmieniających pH jelit; • ciąży; • choroby współistniejącej o ciężkim nasileniu iesteroidowych leków przeciwzapalnych; 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź endoskopowa; • gojenie błony śluzowej; • redukcja nasilenia objawów choroby; • brak zmian lub nasilenie objawów choroby; • profil bezpieczeństwa.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych na podstawie badań CORE I, CORE II, D'Haens 2010

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicje
Remisja			
Remisja	CORE I	8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali UCDAI ≤ 1 (0 punktów w podskali oceniającej obecność krwi w stolcu oraz w podskali dotyczącej częstotliwości wypróżnień (określone na podstawie pełnych danych z 3 dni poprzedzających badanie w 8. tygodniu zebranych w ciągu 5-dniowego okresu czasu przed wizytą (żaden z tych 5 dni nie mógł być dniem w którym wykonywano kolonoskopię lub w którym przygotowywano do niej chorego), a także brak zmian w obrazie śluzówki (podskala oceniająca wygląd śluzówki) oraz redukcja o co najmniej 1 punkt w porównaniu do wartości wyjściowej w ocenie zmian uwidocznionych w badaniu endoskopowym.
	CORE II	8 tyg.	
Remisja lub odpowiedź na leczenie			
Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI	D'Haens 2010	4 tyg., 8 tyg.	Definiowana jako uzyskanie remisji (wyniku w skali CAI ≤ 4) lub redukcja wyniku w skali CAI o co najmniej 50% względem wartości początkowej po 4 tygodniach leczenia lub o co najmniej 70% po 8 tygodniach leczenia.
Odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź kliniczna	CORE I	8 tyg.	Definiowana jako redukcja wyniku o co najmniej 3 punkty w skali UCDAI.
	CORE II	8 tyg.	
Odpowiedź endoskopowa	CORE I	8 tyg.	Definiowana jako redukcja wyniku o co najmniej 1 punkt w podskali oceniającej wygląd śluzówki w skali UCDAI.
	CORE II	8 tyg.	
	D'Haens 2010	4 tyg., 8 tyg.	Definiowana jako ocena zmian w skali endoskopowej opisanej przez Rachmilewita.
Gojenie błony śluzowej			
Gojenie błony śluzowej (ang. histologic healing, mucosal healing)	CORE I	8 tyg.	Definiowane jako uzyskanie 0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua (odpowiadająca uzyskaniu 0 punktów w skali aktywności histologicznej).
	CORE II	8 tyg.	
	D'Haens 2010	4 tyg., 8 tyg.	Definiowane jako ocena zmian w skali histologicznej opisanej przez Saverymuttua.
Nasilenie objawów			
Ustąpienie objawów (ang. symptom resolution)	CORE I	8 tyg.	Definiowane jako uzyskanie 0 punktów w podskalach oceniających obecność krwi w stolcu oraz częstotliwość wypróżnień.
	CORE II	8 tyg.	
Redukcja nasilenia objawów	D'Haens 2010	4 tyg., 8 tyg.	Definiowana jako redukcja nasilenia objawów o mniej niż 50% względem wartości początkowej po 4 tygodniach leczenia lub o mniej niż 70% po 8 tygodniach leczenia.
Brak zmian lub nasilenie objawów	D'Haens 2010	4 tyg., 8 tyg.	b/d

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocena wiarygodności badań klinicznych

Wiarygodność badań eksperymentalnych z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad.

Badania CORE I i CORE II są badaniami wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepienymi i podwójnie maskowanymi, w których oceniano skuteczność leczenia budezonidem MMX u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi w skuteczności budezonidu MMX 9 mg nad placebo (superiority). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Badanie D'Haens 2010 jest badaniem podwójnie zaślepienym, wieloośrodkowym i międzynarodowym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia budezonidem MMX w porównaniu do placebo. W obu grupach chorzy przyjmowali także mesalazynę lub jej analogi bądź azatioprynę. W pierwszym etapie trwającym 4 tygodnie chorzy otrzymywali budezonid MMX lub placebo. W drugim etapie rozpoczynającym się po 4 tygodniach od randomizacji, wszyscy chorzy otrzymywali leczenie budezonidem MMX przez kolejne 4 tygodnie (w przypadku zaostrzenia objawów istniała możliwość wcześniejszego przejścia do etapu II i w konsekwencji wcześniejszego zakończenia badania). Podejście do testowanej hipotezy w tym badaniu miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (superiority). Zostało ono zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad, według której otrzymała ona 3 z 5 punktów (brak opisu metody randomizacji oraz opisu zaślepienia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, BMI, odsetek pacjentów z genotypem IL28b, wyjściowy poziom wiremii, wyjściowy stopień włóknienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- 1) Część włączonych badań dla komparatorów zostało opublikowanych w latach 1960, 1962 i 1966, co wiąże się ze znacznym ograniczeniem jakości tych publikacji, tj. dokładności opisów, stosowanych skal itd.;
- 2) Z powodu braku bardziej adekwatnych badań, wyniki dla komparatorów analizowano na podstawie badań, w których okresy obserwacji oraz definicje punktów końcowych znacząco różniły się od tych w badaniach dla budezonidu MMX®, przez co zestawienie tych wyników w celu wnioskowania jest niemożliwe;
- 3) W ocenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa wykorzystano badania przeprowadzone z udziałem chorych z populacji szerszej niż docelowa w niniejszym raporcie, tj. dorosłych chorych na nieswoiste zapalenie jelita (głównie WZJG lub chLC). W większości badań podano wyniki dla leków steroidowych ogółem, w części z nich określono że oceniano leki w postaci doustnej;
- 4) W analizie długookresowego profilu bezpieczeństwa uwzględniano jedynie najważniejsze (w ocenie analityków) wyniki, które mogły służyć do oceny wpływu stosowania leków steroidowych na ryzyko występowania danego zdarzenia;
- 5) W części badań uwzględnionych w analizie długookresowego profilu bezpieczeństwa oceniano wpływ stosowania leków steroidowych na zwiększenie ryzyka wystąpienia danego zdarzenia, nie określając go jednocześnie jako zdarzenie lub działanie niepożądane. Wystąpienie niektórych zdarzeń jest bowiem spowodowane samą chorobą, a steroidoterapia może jedynie zwiększać jego ryzyko. Należy mieć na uwadze, że efekt ten może być konsekwencją faktu, że w grupie chorych, którzy stosowali leki steroidowe nasilenie choroby było wyższe i dlatego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych także jest wyższe;
- 6) metodyka badania D'Haens 2010 zakładała cross-over (zamianę grup) po 4 tygodniach leczenia, co powoduje, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu MMX względem placebo jest utrudniona;

- 7) W badaniu CORE II podano definicję zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. related) jako „możliwe, prawdopodobne lub brak danych”. W badaniu CORE I nie podano definicji, jednakże uznano, że względu na podobieństwo tych badań we wszystkich aspektach oraz bardzo zbliżone wyniki z obu badań, że jest to ten sam punkt końcowy. Uznano zatem te zdarzenia za działania niepożądane i wykonano metaanalizę;
- 8) Część danych była odczytywana z wykresów, przez co mogą być obarczone błędem.

Ograniczenia i uwagi wskazane przez analityków Agencji:

- 1) Brak badań bezpośrednio porównujących budezonid z aktywnym komparatorem, tj. prednizonem, prednizolonem, metyloprednizolonem obniża wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu.
- 2) Brak badań, które stanowiłyby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX obniża wiarygodność wnioskowania nt. bezpieczeństwa budezonidu.
- 3) Odsetek chorych u których raportowano remisję w badaniach dla prednizonu wynosił od 31% do 80% w zależności od dawki prednizonu i czasu terapii. Natomiast dla budezonidu MMX od 17,9% do 53,8% w zależności czy budezonid MMX był podawany w monoterapii czy skojarzeniu. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania skuteczności budezonidu MMX i komparatorów z powodu znaczących rozbieżności w definicjach punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej, Wnioskodawca wykonał jakościową i ilościową syntezę wyników włączonych do analizy badań.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania budezonidu MMX oraz komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak remisji) obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio). Do porównań parametrów ciągłych (np. nasilenie objawów choroby w danej skali) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. mean difference) oraz 95% przedział ufności.

Parametr NNT (ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. number needed-to-harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego).

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. standard deviation) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii budezonid nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

3.3.2.1. Ocena skuteczności budezonidu MMX w monoterapii względem placebo

Skuteczność budezonidu MMX (B-MMX) w monoterapii względem placebo (PLC) została oceniona na podstawie metaanalizy randomizowanych badań CORE I i CORE II, po 8 tygodniach trwania leczenia względem następujących punktów końcowych: uzyskania remisji w populacji mITT oraz ITT; uzyskanie odpowiedzi klinicznej w populacji mITT oraz w podgrupach; uzyskanie odpowiedzi endoskopowej w populacji ITT; gojenie błony śluzowej w populacji mITT oraz w podgrupach; ustąpienie objawów w populacji mITT.

Dodatkowo, na podstawie ww. badań analizowano następujące punkty końcowe, bez wykonywania metaanalizy: uzyskanie remisji w podgrupach chorych (badanie CORE I oraz CORE II); uzyskanie odpowiedzi klinicznej w podgrupach (badanie CORE I); gojenie błony śluzowej w podgrupach (badanie CORE I).

Populacja mITT – chorzy, poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i spełniający kryteria włączenia podczas wizyty wstępnej.

Populacja ITT – wszyscy randomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, natomiast tych, którzy nie spełniali kryteriów podczas wizyty wstępnej, zakwalifikowano do grupy chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie.

Ponadto, wszystkich chorych, których utracono z badania, zakwalifikowano do grupy chorych, którzy nie osiągnęli danego punktu końcowego.

Remisja

Na podstawie metaanalizy wyników badań CORE I oraz CORE II, stwierdzono istotnie wyższy odsetek remisji u chorych z populacji mITT w grupie budezonidu MMX w porównaniu z placebo w czasie 8 tygodni leczenia – remisję uzyskano odpowiednio u około 17% z grupy B-MMX oraz 4-7% z grupy PLC. Wyniki dla populacji ITT były zbliżone.

Tabela 17. Uzyskanie remisji na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Podgrupa	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
CORE I	Populacja mITT	22 (17,9)	123	9 (7,4)	121	3,29 (1,71; 6,36)	0,12 (0,06; 0,17)	9 (6; 17)
CORE II		19 (17,4)	109	4 (4,5)	89			
CORE I	Populacja ITT	22 (17,3)	127	9 (7,0)	128	3,64 (1,89; 6,98)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)
CORE II		19 (15,1)	126	4 (3,1)	129			

Odpowiedź kliniczna

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II, nie wykazano istotnych różnic w częstości osiągnięcia odpowiedzi klinicznej dla porównania grupy badanej z grupą kontrolną w populacji mITT. Niemniej, zarówno w populacji mITT jak i w podgrupach chorych w zależności od stopnia nasilenia rzutu choroby, odsetek tej odpowiedzi był wyższy w grupie budezonidu MMX (33-44%) w porównaniu z grupą placebo (25-34%).

Tabela 18. Odpowiedź kliniczna na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Podgrupa	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź kliniczna							
CORE I	Populacja mITT	41 (33,3)	123	30 (24,8)	121	1,48 (0,99; 2,21)	0,09 (-0,00; 0,17)
CORE II		46 (42,2)	109	30 (33,7)	89		
Odpowiedź kliniczna – podgrupy wg stopnia nasilenia rzutu choroby							
CORE I	Rzut łagodny*	b/d (44,4)	b/d	b/d (25,0)	b/d	n/o	n/o
CORE II	Rzut Umiarkowany **	b/d (39,7)	b/d	b/d (30,1)	b/d	n/o	n/o

*4-5 punktów w skali UCDAI **6-10 punktów w skali UCDAI

Odpowiedź endoskopowa

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II, raportowano iż odpowiedź endoskopowa w populacji mITT istotnie częściej występowała w grupie budezonidu MMX względem placebo i stanowiła odpowiednio około 42% oraz 32% w czasie 8 tygodni leczenia.

Tabela 19. Odpowiedź endoskopowa na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź endoskopowa w populacji mITT							
CORE I	51 (41,5)	123	40 (33,1)	121	1,50 (1,02; 2,22)	0,09 (0,00*; 0,18)	12 (6; n/o)
CORE II	46 (42,2)	109	28 (31,5)	89			

* zaokrąglenie liczby większej niż 0, wynik na pograniczu IS

Gojenie błony śluzowej

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II, nie stwierdzono IS różnic między grupą B-MMX, a PLC w odniesieniu do odsetka chorych u których obserwowano gojenie błony śluzowej (0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua) w populacji mITT w okresie 8 tygodni. W badaniu CORE I gojenie błony śluzowej częściej raportowano w grupie kontrolnej, odwrotnie natomiast w badaniu CORE II.

Tabela 20. Gojenie błony śluzowej na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Podgrupa	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Gojenie błony śluzowej (0-1 punktu w skali oceny histologicznej Saverymuttua)							
CORE I	Populacja mITT	5 (4,1)	123	8 (6,6)	121	1,32 (0,30; 5,86)	0,03 (-0,09; 0,16)
CORE II		18 (16,5)	109	6 (6,7)	89		

Ustąpienie objawów

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II wykazano istotną przewagę w grupie badanej (około 25%) względem grupy kontrolnej (około 14%) w odniesieniu do częstości ustępowania objawów po 8 tygodniach leczenia.

Tabela 21. Ustąpienie objawów na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Podgrupa	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Ustąpienie objawów								
CORE I	Populacja mITT	35 (28,5)	123	20 (16,5)	121	2,18 (1,34; 3,55)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)
CORE II		26 (23,9)	109	10 (11,2)	89			

3.3.2.2. Ocena skuteczności terapii skojarzonej budezonidem MMX z mesalazyną, jej analogami bądź azatiopryną

Skuteczność budezonidu MMX w terapii skojarzonej z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną względem placebo (również w skojarzeniu z tymi lekami) została oceniona na podstawie 2-etapowego badania D'Haens 2010, po 4 tygodniach trwania leczenia względem następujących punktów końcowych: uzyskanie remisji lub redukcji wyniku w skali CAI; uzyskanie odpowiedzi endoskopowej; gojenie błony śluzowej; nasilenie objawów; redukcja nasilenia objawów; brak zmian lub nasilenie objawów.

Ponieważ po 4 tygodniach w grupie placebo zniesione zostało zaślepienie i wszyscy chorzy mogli otrzymywać budezonid MMX, wyniki po 8 tygodniach leczenia przedstawiono jedynie dla grupy B-MMX.

Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI

Na podstawie wyników badania D'Haens 2010, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania remisji lub redukcji wyniku w skali CAI w grupie B-MMX względem PLC po 4 tygodniach leczenia. Odsetek chorych u których raportowano remisję lub redukcję wyniku w skali CAI w grupie badanej wynosił 47,1% po 4 tygodniach oraz 53,8% po 8 tygodniach leczenia.

Tabela 22. Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI na podstawie badania D'Haens 2010

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Remisja lub redukcja wyniku w skali CAI								
D'Haens 2010	4 tyg.	≤ 50% lub CAI≤4	8 (47,1)	17	5 (33,3)	15	1,78 (0,42; 7,47)	0,14 (-0,20; 0,47)
	8 tyg.	≤ 70% lub CAI≤4	7 (53,8)	13	n/d	n/d	n/o	n/o

W ocenie aktywności choroby w skali CAI nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami po 4 tygodniach leczenia. Natomiast w publikacji odnaleziono informację o istotnej zmianie wyniku w skali po 4 oraz 8 tygodniach leczenia względem wartości początkowej w obydwu grupach chorych.

Tabela 23. Ocena aktywności choroby w skali CAI na podstawie badania D'Haens 2010

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX		PLC		MD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Wynik aktywności choroby w skali CAI						
D'Haens 2010	Wartość początkowa	7,88 (2,32)	17	7,13 (1,25)	15	0,75 (-0,52, 2,02)
	4 tyg.	4,47 (3,04)	17	5,33 (2,53)	15	-0,86 (-2,79; 1,07)
	8 tyg.	4,92 (3,62)	13	n/d	n/d	n/d

Odpowiedź endoskopowa

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmian w wyniku skali endoskopowej opisaną przez Rachmilewita po 4 tygodniach leczenia.

Tabela 24. Ocena w skali zmian endoskopowych opisaną przez Rachmilewita na podstawie badania D'Haens 2010

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX		PLC		MD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Wynik w skali zmian endoskopowych						
D'Haens 2010	Wartość początkowa	9,06 (1,79)	17	8,53 (2,10)	15	0,53 (-0,83, 1,89)
	4 tyg.	6,44 (3,27)	16	6,33 (2,64)	15	0,11 (-1,98; 2,20)
	8 tyg.	4,90 (4,48)	10	n/d	n/d	n/d

Gojenie błony śluzowej

Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupami w odniesieniu do zmian w wyniku skali histologicznej opisaną przez Saverymuttua oceniającej stan błony śluzowej po 4 tygodniach leczenia. Natomiast, na podstawie informacji odnalezionych w publikacji, zaobserwowano regenerację śluzówki jelita grubego po 8 tygodniach leczenia budezonidem MMX w dawce 9 mg.

Tabela 25. Wynik w skali zmian histologicznych opisaną przez Saverymuttua na podstawie badania D'Haens 2010

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX		PLC		MD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Gojenie błony śluzowej						
D'Haens 2010	Wartość początkowa	1,82 (0,53)	17	1,67 (1,05)	15	0,15 (-0,44, 0,74)
	4 tyg.	1,69 (0,70)	16	1,80 (0,77)	15	-0,11 (-0,63; 0,41)
	8 tyg.	1,20 (0,79)	10	n/d	n/d	n/d

Redukcja nasilenia objawów

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania redukcji nasilenia objawów w grupie B-MMX względem PLC po 4 tygodniach leczenia. Odsetek chorych, u których raportowano redukcję nasilenia objawów w grupie badanej wynosił odpowiednio 47,1% po 4 tygodniach oraz 23,1% po 8 tygodniach.

Tabela 26. Odpowiedź kliniczna na podstawie badania D'Haens 2010

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Redukcja nasilenia objawów								
D'Haens 2010	4 tyg.	Ogółem	8 (47,1)	17	5 (33,3)	15	1,78 (0,42; 7,47)	0,14 (-0,20; 0,47)
	8 tyg.	Ogółem	3 (23,1)	13	n/d	n/d	n/o	n/o

Brak zmian lub nasilenie objawów choroby

Po 4 tygodniach badania, brak zmian lub nasilenie objawów choroby istotnie częściej raportowano w grupie placebo (33,3%) w porównaniu z grupą budezonidu MMX (5,9%).

Tabela 27. Brak zmian lub nasilenie objawów choroby na podstawie badania D'Haens 2010

Badanie	Okres obserwacji	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT 95% CI
		n (%)	N	n (%)	N			
Brak zmian lub nasilenie objawów								
D'Haens 2010	4 tyg.	8 (47,1)	17	5 (33,3)	15	0,13 (0,01; 1,23)	-0,27 (-0,54; -0,01)	4 (2; 100)
	8 tyg.	3 (23,1)	13	n/d	n/d	n/o	n/o	

Wnioskodawca przedstawił także wyniki z badań dla skuteczności komparatorów, głównie prednizolonu. Jednakże z powodu znaczących rozbieżności w definicjach punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji, niemożliwe było wykonanie porównania skuteczności interwencji badanej i komparatorów.

3.3.2.3. Ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX w monoterapii względem placebo

Działania niepożądane

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych ogółem (około 27% chorych z grupy B-MMX oraz około 25% chorych z grupy PLC) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (pojedyncze przypadki w grupie badanej).

Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Punkt końcowy	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Działania niepożądane ogółem							
CORE I	Ogółem	36 (28,3)	127	34 (26,4)	129	1,10 (0,74; 1,63)	0,02 (-0,06; 0,09)
CORE II		33 (25,8)	128	31 (24,0)	129		
Ciężkie działania niepożądane							
CORE I	Ogółem	1 (0,8)	127	0 (0,0)	129	7,48 (0,47; 119,54)	0,01 (-0,01; 0,02)
CORE II		1 (0,8)	128	0 (0,0)	129		

Zdarzenia niepożądane

Na podstawie wyników badania CORE II, w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo istotnie częściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było występowanie zmniejszenia poziomu kortyzolu we krwi. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń w podziale na ich ciężkość oraz w podziale na układy i narządy nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami w czasie 8 tygodni trwania badania. Natomiast w przypadku bólu głowy, w badaniu CORE I stwierdzono istotnie wyższy odsetek występowania tego zdarzenia u chorych w grupie PLC, natomiast w badaniu CORE II istotnie częściej to zdarzenie raportowano w grupie B-MMX, wynik metaanalizy był nieistotny statystycznie. W odniesieniu do niektórych zdarzeń niepożądanych zaobserwowano, iż stosunek ich występowania w grupie badanej do grupy kontrolnej był odmienny w obu badaniach (np. w badaniu CORE I zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały częściej w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu CORE II częściej występowały w grupie badanej).

Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Punkt końcowy	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane								
CORE I	Ogółem	73 (57,5)	127	81 (62,8)	129	1,12 (0,58; 2,18)	0,03 (-0,13; 0,19)	n/d
CORE II		71 (55,5)	128	57 (44,2)	129			
CORE I	O łagodnym nasileniu	30 (23,6)	127	31 (24,0)	129	1,23 (0,80; 1,89)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d
CORE II		27 (21,1)	128	18 (14,0)	129			
CORE I	O umiarkowanym nasileniu	35 (27,6)	127	34 (26,4)	129	1,04 (0,70; 1,54)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d
CORE II		32 (25,0)	128	32 (24,8)	129			
CORE I	O ciężkim nasileniu	8 (6,3)	127	16 (12,4)	129	1,07 (0,21; 5,60)	-0,00 (-0,12; 0,11)	n/d
CORE II		12 (9,4)	128	5 (3,9)	129			
CORE I	Ciężkie	3 (2,4)	127	3 (2,3)	129	0,88 (0,31; 2,47)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d
CORE II		4 (3,1)	128	5 (3,9)	129			
CORE I	Prowadzące do przerwania leczenia	15 (11,8)	127	24 (18,6)	129	0,89 (0,40; 2,00)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d
CORE II		24 (18,8)	128	19 (14,7)	129			
CORE I	Ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,6)	127	2 (1,6)	129	1,53 (0,43; 5,48)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d
CORE II		4 (3,1)	128	2 (1,6)	129			
Zaburzenia psychiczne								
CORE I	Bezsenna	5 (3,9)	127	9 (7,0)	129	0,55 (0,18; 1,68)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d
Zaburzenia układu nerwowego								
CORE I	Ból głowy	8 (6,3)	127	19 (14,7)	129	1,08 (0,15; 7,88)	0,01 (-0,17; 0,19)	n/d
CORE II		21 (16,4)	128	8 (6,2)	129			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
CORE II	Zapalenie nosogardzieli	1 (0,8)	128	2 (1,6)	129	0,50 (0,04; 5,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d
Zaburzenia żołądka i jelit								
CORE I	WZJG	14 (11,0)	127	21 (16,3)	129	0,95 (0,44; 2,06)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d
CORE II		20 (15,6)	128	15 (11,6)	129			
CORE I	Nudności	5 (3,9)	127	8 (6,2)	129	0,59 (0,25; 1,38)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d
CORE II		8 (6,3)	128	3 (2,3)	129			
CORE I	Ból brzucha	6 (4,7)	127	8 (6,2)	129	0,59 (0,25; 1,38)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d
CORE II		3 (2,3)	128	7 (5,4)	129			

Badanie	Punkt końcowy	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
CORE I	Biegunka	2 (1,6)	127	7 (5,4)	129	0,28 (0,06; 1,37)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d
CORE I	Gazy jelitowe	1 (0,8)	127	2 (1,6)	129	1,22 (0,37; 4,05)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d
CORE II		5 (3,9)	128	3 (2,3)	129			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
CORE I	Ból pleców	5 (3,9)	127	7 (5,4)	129	0,71 (0,22; 2,31)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
CORE I	Gorączka	3 (2,4)	127	9 (7,0)	129	0,32 (0,09; 1,22)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
CORE II	Obniżony poziom kortyzolu we krwi	7 (5,5)	128	1 (0,8)	129	7,40 (0,90; 61,08)	0,05 (0,005; 0,09)	20 (11; 200)

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów

Analizując częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów (grupa zdarzeń szczególnego zainteresowania, które są uznane za prawdopodobnie związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów) zarówno na podstawie wyników badań CORE I oraz CORE II jak i metaanalizy tych badań, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ciągu 8 tygodni leczenia budezonidem MMX lub placebo. Jak w przypadku zdarzeń niepożądanych opisanych we wcześniejszym rozdziale, w odniesieniu do niektórych punktów końcowych zaobserwowano, iż stosunek ich występowania w grupie badanej do grupy kontrolnej był odmienny w obu badaniach (np. w badaniu CORE I zmiany nastroju występowały częściej w grupie badanej, natomiast w badaniu CORE II częściej występowały w grupie kontrolnej). Niemniej, w przypadku żadnego z wyników z poszczególnych badań, jak również żadnego wyniku metaanalizy, różnice pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie były statystycznie istotne.

Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów na podstawie badań CORE I i CORE II

Badanie	Punkt końcowy	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów							
CORE I	Ogółem	15 (11,8)	127	13 (10,1)	129	0,89 (0,49; 1,60)	-0,01 (-0,06; 0,04)
CORE II		8 (6,3)	128	13 (10,1)	129		
Zaburzenia endokrynologiczne							
CORE I	Hirsutyzm	0 (0,0)	127	0 (0,0)	129	n/d	0,00 (-0,01; 0,01)
CORE II		0 (0,0)	128	0 (0,0)	129		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
CORE I	Zatrzymywanie płynów	2 (1,6)	127	1 (0,8)	129	OR=0,72 (0,14; 3,68) PetoOR= 0,68 (0,12; 3,93)	-0,00 (-0,02; 0,01)
CORE II		0 (0,0)	128	2 (1,6)	129		
Zaburzenia psychiczne							
CORE I	Bezsenność	5 (3,9)	127	6 (4,7)	129	0,75 (0,26; 2,21)	-0,01 (-0,04; 0,02)
CORE II		1 (0,8)	128	2 (1,6)	129		
CORE I	Zaburzenia snu	4 (3,1)	127	7 (5,4)	129	0,63 (0,24; 1,66)	-0,02 (-0,05; 0,02)
CORE II		4 (3,1)	128	4 (3,1)	129		

Badanie	Punkt końcowy	B-MMX		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
CORE I	Zmiany nastroju	5 (3,9)	127	3 (2,3)	129	0,71 (0,12; 4,28)	-0,01 (-0,06; 0,04)
CORE II		2 (1,6)	128	7 (5,4)	129		
Zaburzenia naczyniowe							
CORE I	Twarz księżycowata	0 (0,0)	127	0 (0,0)	129	OR=0,50 (0,09; 2,76) PetoOR= 0,51 (0,10; 2,57)	-0,01 (-0,03; 0,01)
CORE II		2 (1,6)	128	4 (3,1)	129		
CORE I	Zaczerwienienie skóry	0 (0,0)	127	1 (0,8)	129	0,14 (0,01; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)
CORE II		0 (0,0)	128	1 (0,8)	129		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
CORE I	Rozstępy czerwone	0 (0,0)	127	2 (1,6)	129	0,14 (0,01; 2,19)	-0,02 (-0,04; 0,01)
CORE I	Trądzik	3 (2,4)	127	3 (2,3)	129	0,81 (0,21; 3,04)	-0,00 (-0,03; 0,02)
CORE II		1 (0,8)	128	2 (1,6)	129		

3.3.2.4. Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej budezonidem MMX i mesalazyną

Bezpieczeństwo budezonidu MMX w terapii skojarzonej z mesalazyną została przedstawiona na podstawie badania D'Haens 2010 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na liczbę wszystkich odnotowanych zdarzeń oraz odsetka chorych, u których odnotowano występowanie obniżonego poziomu kortyzolu.

Zdarzenia niepożądane

Podczas 8-tygodniowego czasu leczenia budezonidem MMX raportowano łącznie 59 zdarzeń niepożądanych, w tym 7 przypadków bólu głowy, 5 przypadków bólu brzucha, 4 przypadki przeziębienia i po 3 przypadki grypy, biegunki oraz gazów jelitowych.

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania D'Heans 2010

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	B-MMX	
			Liczba zdarzeń (%)	N zdarzeń ogółem
Zaburzenia układu nerwowego				
D'Heans 2010	8 tyg.	Ból głowy	7 (11,9)	59
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
D'Heans 2010	8 tyg.	Przeziębienie	4(6,8)	59
		Grypa	3 (5,1)	59
Zaburzenia żołądka i jelit				
D'Heans 2010	8 tyg.	Ból brzucha	5 (8,5)	59
		Biegunka	3 (5,1)	59
		Gazy jelitowe	3 (5,1)	59

Po 4 tygodniach leczenia budezonidem MMX zaobserwowano u 6 chorych obniżenie poziomu kortyzolu we krwi, w grupie kontrolnej natomiast wartość kortyzolu pozostała w granicach normy (różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie). Po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano obniżenie stężenia kortyzolu w osoczu u 6 spośród 11 chorych, którzy przyjmowali budezonid MMX przez 8 tygodni oraz u 6 spośród 14 osób leczonych budezonidem MMX przez ostatnie 4 tygodnie trwania badania. U 6 (42,9%) z 14 chorych otrzymujących budezonid przez 8 tygodni, u których doszło do obniżenia poziomu kortyzolu poniżej wartości dopuszczalnej (4,4 µg/dl), po stymulacji produktem Synacthen pobudzającym korę nadnerczy, która pod wpływem terapii kortyzonowej zaprzestała produkować kortyzon, funkcje osi przysadkowo-nadnerczowej wracały do normy.

Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń w wynikach diagnostycznych na podstawie badania D'Heans 2010

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	B-MMX		PLC		PetoOR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
D'Heans 2010	4 tyg.	Obniżony poziom porannego kortyzolu po 4 tygodniach leczenia	6 (50,0)	12 0	(0,0)	14	15,00 (2,49; 90,27)	0,50 (0,21; 0,79)	2 (1; 4)	TAK
	8 tyg.		6 (54,5)	11	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Ponieważ nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających wykonanie porównań bezpośrednich lub pośrednich z komparatorami wnioskodawca włączył do analizy badania, z których możliwe było wyodrębnienie wyników dla co najmniej jednej grupy chorych, przyjmujących prednizon lub prednizolon, w monoterapii bądź w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami (badania Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Van Assche 2015, Guslandi 1998, Bossa 2008, Rhodes 2008 oraz Löfberg 2006). Dla metyloprednizolonu nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla populacji docelowej. Nadmienione wyniki nie są prezentowane w niniejszej AWA ze względu na brak bezpośrednich porównań do technologii wnioskowanej.

3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena długookresowego bezpieczeństwa leków steroidowych

Indukcja remisji u chorych na WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasilenia dotyczy stosowania leków steroidowych w krótkich okresach, maksymalnie 8-tygodniowych. Wnioskodawca nadmienił w analizie, że w takim okresie obserwacji możliwe jest nie odnotowanie zdarzeń bądź działań niepożądanych, związanych z długotrwałym stosowaniem tych leków. Według Wnioskodawcy chorzy w całym okresie trwania choroby (często kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) wielokrotnie są poddawani terapii lekami steroidowymi, w dawce i długości trwania tej terapii zależnej od aktualnego stanu klinicznego chorego. Z tego powodu Wnioskodawca przedstawił w analizie ocenę długookresowego bezpieczeństwa leków steroidowych. Przedstwione badania obejmowały długi (co najmniej dwuletni) okres leczenia chorych i odzwierciedlały praktykę kliniczną. Większość odnalezionych badań miała charakter retrospektywny i oceniała omawiany wpływ w zakresie całego okresu trwania choroby, podczas którego chorzy wielokrotnie przebywali terapię lekami steroidowymi. W większości badań nie podano szczegółowo jakie leki steroidowe stosowano (traktowane są łącznie, jako grupa leków). Poszczególne wyniki z badań nie zostały przedstawione w analizie ze względu na czas ich stosowania niezgodny ze stosowaną technologią (okres indukcji dłuższy niż 8 tygodni).

Do najczęstszych działań nieporządnanych terapii lekami steroidowymi należały:

- zmiany gęstości mineralnej kości,
- zwiększone ryzyko występowania zakażeń,
- zaburzenia psychiczne,
- zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i układu chłonnego,
- inne zdarzenia niepożądane takie jak: wrzód w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, encefalopatia/zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, jaskra, zaćma, cukrzyca i opóźniony przebieg wzrostu.

Ocena długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX

Nie odnaleziono żadnego badania, które stanowiłoby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badania Schoon et al. 2005

Badanie Schoon et al. 2005 jest badaniem randomizowanym, w którym porównano profil bezpieczeństwa budezonidu o modyfikowanym uwalnianiu (Entocort) oraz prednizonu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Okres trwania badania wynosił 2 lata. Ze względu na to, że Entocort zawiera tę samą substancję czynną co Cortiment MMX i jego biodostępność 9-12% jest porównywalna do Cortimentu 10%, wyniki profilu bezpieczeństwa z tego badania zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

Tabela 33. Częstość występowania działań nieporządanych specyficznych dla glikokortykosteroidów u pacjentów leczonych Entocortem i Prednizonem

Punkt końcowy	Budezonid (Entocort) (%) (n =138)	Prednizon (%) (n=134)	istotność statystyczna (P-wartość)
zdarzenia nieporządane ogółem	71 (51)	95 (71)	0.001
bezsenność	25 (18)	42 (31)	0.011
zmiany nastroju	24 (17)	34 (25)	NS
trądzik	21 (15)	35 (26)	0.026
twarz księżycowata	12 (9)	44 (33)	0.0001
depresja	25 (18)	30 (22)	NS
zaczernienie skóry	16 (12)	31 (23)	0.012
puchnięcie łydek	11 (8)	18 (13)	NS
hirsutyzm	10 (7)	18 (13)	NS
utrata włosów	7 (5)	13 (10)	NS
rozstępny	2 (1)	4 (3)	NS
„ kark bawoli ”	1 (1)	3 (2)	NS

NS-wynik nieistotny statystycznie

Ogółem zdarzenia nieporządane specyficznych dla glikokortykosteroidów występowały częściej u pacjentów leczonych Prednizonem (71%) w porównaniu do Entocortonu (51%). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do działań niepożądanych takich jak: zmiany nastroju, depresja, puchnięcie łydek, hirsutyzm, utrata włosów, rozstępny, „ kark bawoli ”.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie PBRER, ChPL

Dotychczas nie został opublikowany PBRER (ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka). Wynika to z faktu, iż produkt leczniczy CortimentMMX został dopuszczony do obrotu 23 stycznia 2015 roku, przy czym pierwszy okresowy raport powinien ukazać się po upływie 6 miesięcy od daty dopuszczenia leku do obrotu.

Tabletki CortimentMMX należy stosować ostrożnie u pacjentów z infekcjami, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, jaskry lub każdym innym stanem, w którym glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ. Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, w tym budezonidu, powodując większą dostępność ogólnoustrojową. Należy rozważyć możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Potencjalne działania ogólnoustrojowe obejmują jaskrę. W razie konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki według uznania lekarza prowadzącego. Leczenie tabletkami CortimentMMX powoduje mniejsze ogólnoustrojowe stężenie steroidów niż standardowa terapia doustnymi glikokortykosteroidami. Przejście z innej terapii steroidowej może prowadzić do wystąpienia objawów związanych ze zmianą ogólnoustrojowego stężenia steroidów. W fazie odstawiania niektórzy pacjenci mogą mieć złe samopoczucie z powodu występowania niespecyficznych objawów, takich jak ból mięśni i stawów. Jeśli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak uczucie zmęczenia, ból głowy, nudności i wymioty, należy podejrzewać niedostateczne ogólne działanie glikokortykosteroidów. W takich przypadkach konieczne jest czasami przejściowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym. Ponieważ glikokortykosteroidy mają działanie immunologiczne, jednoczesne stosowanie tabletek CortimentMMX może zmniejszać reakcję immunologiczną na szczepionki. Należy unikać równoczesnego podawania ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można by również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego CortimentMMX. Po spożyciu znacznej ilości soku grejpfrutowego (który hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit) dostępność ogólnoustrojowa budezonidu podanego doustnie zwiększała się około dwukrotnie. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4, należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas stosowania budezonidu (inne soki, takie jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują aktywności izoenzymu CYP3A4). CortimentMMX zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję. Tabletki CortimentMMX zawierają laktozę jednowodną i nie powinny być przyjmowane przez

pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały zidentyfikowane dla glikokortykosteroidów:

- Obserwowano zahamowanie czynności kory nadnerczy przy przechodzeniu z leczenia glikokortykosteroidami działającymi ogólnie o silniejszym działaniu ogólnoustrojowym.
- Hamowanie reakcji zapalnej i układu odpornościowego zwiększa podatność na zakażenia i ich nasilenie.
- Glikokortykosteroidy mogą hamować czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zmniejszać reakcję na stres. Gdy pacjenci poddawani są zabiegowi chirurgicznemu lub w innych sytuacjach stresowych, zaleca się dodatkowe podanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.
- Ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg u pacjentów leczonych doustnymi glikokortykosteroidami. Pacjenci, którzy nie chorowali wcześniej na te choroby, powinni dołożyć wszelkich starań, aby unikać kontaktu z chorymi na ospę wietrzną i odrę. Jeśli u pacjenta doszło do zakażenia lub podejrzewa się zakażenie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania glikokortykosteroidów według uznania lekarza prowadzącego.
- Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania steroidów, szczególnie gdy przepisuje się je w wysokich dawkach przez dłuższy czas. Działania takie mogą obejmować: zespół Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i bardzo rzadko szerokie spektrum zaburzeń psychicznych i (lub) zmian zachowania .
- Należy zachować szczególną ostrożność, gdy rozważa się stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów, u których obecnie występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia afektywne lub gdy takie zaburzenia występują lub występowały u krewnych pierwszego stopnia.
- Zastąpienie leczenia glikokortykosteroidami o silnym działaniu ogólnym ujawnia czasami alergię, np. nieżyt nosa i wyprysk, które wcześniej były kontrolowane przez produkt leczniczy o działaniu ogólnym.

W badaniach klinicznych II i III fazy częstość występowania działań niepożądanych tabletek CortimentMMX w zalecanej dawce 9 mg na dobę była porównywalna do placebo. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, i nie miała charakteru ciężkich działań niepożądanych. Działania niepożądane związane z lekiem CortimentMMX zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych przedstawione jest w tabeli poniżej:

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania, jak następuje: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem CortimentMMX

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin działań niepożądanych		
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	
Zaburzenia endokrynologiczne		Zespół Cushinga	
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś Zmiany nastroju		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Senność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból w nadbrzuszu	Rozdęcie brzucha Ból brzucha Biegunka Niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Nieskuteczność leku	Zmęczenie Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi		

Źródło: ChPL Cortiment MMX

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Cortimentu MMX oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 11.08.2015 r. na następujących stronach internetowych:

- EMA,
- FDA,
- URPL.

Nie odnaleziono dodatkowych dokumentów wydanych przez FDA, EMA i URPL oceniających bezpieczeństwo stosowania budezonidu MMX.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie zidentyfikowano opublikowanych analiz ekonomicznych dla technologii wnioskowanej.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce leku Cortiment®MMX® (budezonid MMX®) w stosowanego w indukcji remisji u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami kwasu 5-aminosalicylowego jest niewystarczające, finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.”

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych oraz analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej w ramach Analizy klinicznej. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, budezonid MMX oraz leki steroidowe są terapiami o zbliżonej skuteczności, natomiast różnym profilem bezpieczeństwa wynikającym ze schematu dawkowania.

Populacja

Dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Porównywane interwencje

W analizie porównano wnioskowaną terapię Cortiment MMX (budezonid MMX) z lekami steroidowymi (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon).

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 62 - letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasu (do modelu włączano pacjentów w wieku 32 lat, w związku z czym pacjenci pozostają w modelu do ukończenia 94 roku życia).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty działań niepożądanych

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty przepisania i podania leków oraz koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Ceny substancji czynnych: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...), natomiast cenę budezonidu MMX uzyskano od wnioskodawcy.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS),

Tabela 35. Koszt leków w we wnioskowanym wskazaniu

Substancja	Koszt za miligram (PLN)		Całkowity koszt rzutu (PLN)		Całkowity koszt roczny (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Budezonid MMX (bez RSS)						
Budezonid MMX (z RSS)						
Prednizon	0,04	0,09	105,71	180,91	29,20	49,97
Prednizolon	0,11	0,14				
Metyloprednizolon	0,04	0,07				

Tabela 36. Całkowity roczny koszt leczenia działań niepożądanych

Nazwa	Całkowity koszt roczny (PLN) - Perspektywa płatnika publicznego	Całkowity koszt roczny (PLN) - Perspektywa wspólna
Osteoporoza	2 037,27	2 888,91
Zaćma	2 809,49	2 854,66
Jaskra	475,28	533,16
Nadciśnienie tętnicze	117,27	189,30
Cukrzyca typu 2	981,45	1 682,87
Miopatia	0,00	0,00
Neuropatia	252,91	413,52
Depresja	1 641,12	1 783,98
Zakrzepica	1 580,65	1 614,74

Model

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013. Przyjęto założenie, że pacjenci w analizowanej populacji charakteryzują się krzywymi przeżycia zbliżonymi do tych w populacji generalnej. W związku z tym odnaleziono tablice trwania życia w Polsce GUS. Z odsetka dożywających według wieku, łącznie dla kobiet i mężczyzn, wyznaczono prawdopodobieństwo zgonu według wieku, które następnie przekształcono w krzywą przeżycia całkowitego. W modelu przyjęto, że 62-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (po 62 latach w modelu, tj. po 94 roku życia, prawdopodobieństwo przeżycia jest mniejsze niż 10%).

W modelu przyjęto długość cyklu równą rok. W każdym cyklu chory może wypaść z modelu ze względu na prawdopodobieństwo zgonu wynikające z krzywej przeżycia całkowitego. Przez część cyklu chory pozostaje w remisji, natomiast w pozostałej części chory doświadcza rzutu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Koszty związane z leczeniem rzutu oraz obniżenie jakości życia ujawniają się jedynie w czasie trwania rzutu. Koszty działań niepożądanych i obniżenie jakości życia związana z występowaniem działań niepożądanych ujawniają się przez cały cykl.

Zgodnie z wynikami badania Hoie 2007b chorzy w analizowanym wskazaniu doświadczają średnio 0,32 rzutu WZJG w roku (średnia z wartości dla trzech grup ważona ich liczebnością). Na podstawie publikacji Shanahan 2012 oraz Szczeklik 2012 przyjęto, że ok. 87,50% rzutów charakteryzuje się nasileniem łagodnym lub umiarkowanym (średnia z wartości z obu publikacji). W związku z tym założono, że pacjenci doświadczają średnio 0,28 rzutu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego rocznie. W konsekwencji model uwzględnia koszty leczenia, obniżkę jakości życia związaną z dawkowaniem oraz rzutem choroby odpowiednio dla danej liczby rzutów o nasileniu umiarkowanym do łagodnego w każdym cyklu.

Zgodnie z założeniami Analizy klinicznej u chorych przyjmujących leki steroidowe występują działania niepożądane związane z kumulacją dawki leków w organizmie. W modelu uwzględniono kumulację dawki i dopasowano do niej proporcjonalnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzące z badań klinicznych. Zgodnie z założeniami Analizy klinicznej stosowanie budezonidu MMX pozwala na 7-krotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dla dawek równoważnych (9 mg budezonidu MMX i 50 mg prednizonu). Ponieważ jednak w modelu przyjęto stopniowe zmniejszanie dawek leków steroidowych, stosunek ryzyka zmieniono proporcjonalnie do obliczonych dawek.

Jakość życia w remisji wyznaczono jako średnią z wartości przedstawionych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, tj. Gibson 2013, Konig 2002, Poole 2010 oraz Stark 2010 wyniosła 0,90. Jakość życia w rzucie WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego wyznaczono jako średnią z wartości przedstawionych w badaniach Gibson 2013, Connolly 2009, Konig 2002, Poole 2010 oraz Stark 2010 i wyniosła 0,77.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Przyjęto założenie, że obniżenie jakości życia związana z rzutem choroby będzie trwała w przybliżeniu tyle, ile jego leczenie, tj. dwa miesiące. W modelu Wnioskodawcy uwzględniono również obniżenie jakości życia związaną z występowaniem działań niepożądanych przyjęto obniżenie jakości życia o najwyższej wartości.

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 37. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (w cyklach)	62,00	Model wykonany <i>de novo</i>
Cykl (w latach)	1,00	Założenie
Liczba rzutów w roku	0,32	Hoie 2007b
Horyzont czasowy (w cyklach)	62,00	Model wykonany <i>de novo</i>
Cykl (w latach)	1,00	Założenie
Liczba rzutów w roku	0,32	Hoie 2007b
Odsetek rzutów o nasileniu łagodnym-umiarkowanym	87,50%	Shanahan 2012, Szczeklik 2012
Liczba rzutów w roku o nasileniu łagodnym-umiarkowanym	0,28	Hoie 2007b, Shanahan 2012, Szczeklik 2012
Średni wiek w momencie diagnozy	32,00	Farmer 1993
Okres obniżonej jakości życia w związku z rzutem choroby (miesiące)	2,00	Założenie
Użyteczność stanów zdrowia		
Jakość życia w remisji WZJG	0,90	Gibson 2013, Konig 2002, Poole 2010, Stark 2010
Jakość życia w rzucie WZJG	0,77	Gibson 2013, Konig 2002, Poole 2010, Stark 2010, Connolly 2009
Średnia jakość życia w rzucie WZJG	0,89	-
Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem działań niepożądanych		
Osteoporoza	0,110	Dhillon 2005
Zaćma	0,152	Fryback 1993
Jaskra	0,149	Fryback 1993
Nadciśnienie tętnicze	0,120	Al.-Jabi 2014
Cukrzyca typu 2	0,279	Fryback 1993
Miopatia	0,160	Salaffi 2005
Neuropatia	0,180	Doth 2010
Depresja	0,128	Turner 2013
Zakrzepica	0,000	n/d

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych		
Osteoporoza	25,44%	Kusunoki 1992, Uchida 2005, Schoon 2005
Zaćma	8,19%	
Jaskra	3,56%	
Nadciśnienie tętnicze	6,29%	
Cukrzyca typu 2	7,12%	
Miopatia	9,26%	
Neuropatia	5,56%	
Depresja	22,39%	
Zakrzepica	5,26%	
Dawkowanie		
Dawka równoważna prednizonu (mg)	50,00	WHO
Dawka równoważna budezonidu MMX® (mg)	9,00	WHO
Stosunek biodostępnych dawek prednizonu i budezonidu MMX® (7:1)	7,00	Opinia ekspertów klinicznych

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Główne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na opinii ekspertów klinicznych. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe ze względu na rozbieżność w skalach pomiaru wyników zdrowotnych w badaniach klinicznych (Analiza kliniczna).”

„Głównym parametrem testowanym w analizie wrażliwości był stosunek ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów stosujących budezonidu MMX w porównaniu do pacjentów leczonych lekami steroidowymi dla dawek równoważnych. W analizie, zgodnie z wnioskami płynącymi z Analizy klinicznej przyjęto, że u pacjentów leczonych budezonidem MMX ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych jest 7-krotnie niższe niż u pacjentów stosujących leki steroidowe. Z poniższej analizy wrażliwości wynika, że nawet gdyby przyjąć, że budezonid MMX® jest tylko dwa razy bezpieczniejszy, ICUR nadal pozostanie dominujący, a więc jest to założenie dające stabilne wyniki.”

„Zgodnie z badaniem Farmer 1993, przeprowadzonej na dużej grupie chorych z WZJG, średni wiek w momencie diagnozy wyniósł 32 lata i tę wartość uwzględniono jako wiek włączenia chorego do modelu. Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne ze specyfiką choroby.”

„Chorzy są narażeni na wystąpienie nawrotów do końca życia. Ponieważ nie odnaleziono dowodów na to, iż WZJG wpływa na przeżycie chorych, przyjęto założenie, że pacjenci w analizowanej populacji charakteryzują się krzywymi przeżycia zbliżonymi do tych w populacji generalnej. W związku z tym odnaleziono tablice trwania życia w Polsce GUS. Z odsetka dożywających według wieku, łącznie dla kobiet i mężczyzn, wyznaczono prawdopodobieństwo zgonu według wieku, które następnie przekształcono w krzywą przeżycia całkowitego. W modelu przyjęto, że 62-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (po 62 latach w modelu, tj. po 94 roku życia, prawdopodobieństwo przeżycia jest mniejsze niż 10%).”

„Przyjęto założenie, że obniżka jakości życia związana z rzutem choroby będzie trwała w przybliżeniu tyle, ile jego leczenie, tj. dwa miesiące.”

„W modelu uwzględniono również obniżkę jakości życia związaną z występowaniem działań niepożądanych na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Dla każdego z działań niepożądanych odnotowano pewną wartość obniżki jakości życia, nie odnaleziono jednak badań, w których raportowano, jaki wpływ na jakość życia miałyby występowanie kilku działań niepożądanych jednocześnie. Przyjęcie sumy wszystkich wartości byłoby z pewnością przeszacowaniem, należy się bowiem spodziewać, że wystąpienie każdego kolejnego działania niepożądane wpływa na jakość życia w coraz mniejszym stopniu. W związku z tym w analizie konserwatywnie przyjęto obniżkę jakości życia o najwyższej wartości. Wiadomo bowiem, że jest to minimalny wpływ kilku działań niepożądanych na poziom jakości życia chorego.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie z budezonidu MMX z lekami steroidowymi (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) stosowanymi w leczeniu WZJG.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	W analizie ekonomicznej uwzględniono populację dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator Wnioskodawca wskazał leki steroidowe (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon), które w analizowano łącznie. Uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w rozdziale 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy przyjęto technikę kosztów - użyteczności. Zgodnie z założeniami analizy klinicznej, skuteczność budezonidu MMX i leków steroidowych jest porównywalna, natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest 7-krotnie niższe dla budezonidu MMX niż dla komparatorów. Brak badań potwierdzających przyjęte założenia w AE.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Dodatkowy efekt zdrowotny wykazano tylko dla placebo a nie refundowanych komparatorów.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 62 - letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada dożywnemu horyzontowi czasu (po 62 latach w modelu prawdopodobieństwo przeżycia jest mniejsze niż 10%). Wg modelu są to 62 cykle jednoroczne, rozpoczynające się u pacjentów w wieku 32 lat do ukończenia 94 r.ż. W ramach analizy wrażliwości nie testowano krótszego horyzontu analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z	TAK	Brak uwag.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
deklarowanym horyzontem czasowym analizy?		
Czy pominięto istotną w danym problemie zdrowotnym kategorię kosztów?	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy”
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy”

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszycie kalkulacyjnym.

Model ekonomiczny Wnioskodawcy oparto na 3 badaniach: Kusunoki 1992, Uchida 2006, Schoon 2005, włączonych do długookresowej analizy zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania leków steroidowych. Badanie Kusunoki 1992 oraz Uchida 2006 są badaniami retrospektywnymi, kohortowymi, bez grupy kontrolnej, w której zastosowaną interwencją są leki steroidowe (ogółem) w leczeniu WZJG w horyzoncie czasowym >2 lat. Natomiast badanie Schoon 2005 jest randomizowaną próbą kliniczną porównującą bezpieczeństwo stosowania budezonidu oraz prednizolonu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego - Crohna w dwuletnim horyzoncie czasowym. W powyższych publikacjach nie opisano dokładnego czasu i schematu stosowania leków steroidowych.

Zgodnie z założeniem Wnioskodawcy, wyżej opisane badania są odpowiednie do oceny profilu bezpieczeństwa komparatorów, natomiast z powodu braku tego rodzaju doniesień dla budezonidu MMX, jego długookresowy profil bezpieczeństwa oceniono odnosząc się do biodostępności tego leku oraz komparatorów. Zakładając liniową zależność dawki leku oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz uwzględniając biodostępność leków Wnioskodawca wysunął wniosek, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest 7-krotnie niższe dla budezonidu MMX w porównaniu do komparatorów.

Ograniczenia:

1. Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych w postaci badań klinicznych, które pozwalałyby na jednoznaczne porównanie skuteczności budezonidu MMX i komparatorów, założenie dotyczące takiej samej efektywności klinicznej porównywanych technologii oparto na opinii ekspertów klinicznych. W opinii Agencji, wnioskowanie o tożsamer skuteczności technologii medycznych, nie poparte wynikami porównań bezpośrednich lub pośrednich, cechują się znaczną niepewnością.
2. Założenie Wnioskodawcy o liniowej zależności dawki leku oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych a także założenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa dla równoważnych dawek budezonidu i prednizonu należy uznać za znaczne uproszczenie, obniżające wiarygodność analizy. Prof. dr hab. Jarosław Reguła (Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii) w przekazanym stanowisku podkreślił istnienie zależności między czasem stosowania i dawką steroidów a ryzykiem powikłań. Zwrócił jednak uwagę na brak bezpośrednich badań porównawczych, które potwierdzałyby założone przez Wnioskodawcę 7-krotnie zmniejszenie występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących budezonid MMX vs leczenie steroidowe.

3. W badaniach Kusunoki 1992, Uchida 2006 oraz Schoona 2005 brak jest jednoznacznej informacji na temat schematu stosowania kortykosteroidów.
4. W badaniach Kusunoki 1992, Uchida 2006, interwencję stanowią leki steroidowe ogółem, nie wyodrębniono prednizonu, prednizolonu, metyloprednizolonu jako stosowanych w badaniu substancji czynnych.
5. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki dla jednego z punktów końcowych badania Schoon 2005 dotyczące ryzyka wystąpienia depresji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego Crohna. W modelu uwzględniono wyniki tylko dla ramienia stosującego prednizolon, jednakże znajdujące się w publikacji bezpośrednio porównanie terapii budezonidem 9 mg i prednizolonem, wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy dla częstości występowania depresji pomiędzy porównywanymi grupami, co podważa założenie Wnioskodawcy o 7-krotnie rzadszym ryzyku występowaniu tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących budezonid MMX w porównaniu do konwencjonalnej terapii GSK. Należy zaznaczyć, że budezonid stosowany u pacjentów z chorobą Leśniowskiego Crohna charakteryzuje się modyfikowanym uwalnianiem substancji czynnej, odmiennym niż w przypadku stosowania budezonidu MMX u pacjentów z WZJG, co nie jest jednak równoznaczne z różnicami w występowaniu systemowych działań niepożądanych.
6. Pomimo przyjęcia dożywnego horyzontu czasowego, w modelu Wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przejścia do stanu zdrowotnego: ciężka postać WZJG (kolejne linie leczenia).
7. W modelu nie uwzględniono przejścia do stanu „nowotwór jelita grubego”, który zgodnie z opublikowaną w 2012 roku metaanalizą¹, występuje 2,4 krotnie częściej u pacjentów z WZJG niż w populacji ogólnej. Zwiększone ryzyko zapadalności na nowotwory u pacjentów z WZJG stanowi również przesłankę do zakwestionowania założenia Wnioskodawcy, iż krzywe przeżycia u pacjentów we wnioskowanej populacji są zbieżne do tych w populacji generalnej.
8. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z 2013 roku nie zalecają wielokrotnego powtarzania steroidoterapii oraz przewlekłego stosowania nawet małych dawek steroidów, natomiast zgodnie z założeniami modelu Wnioskodawcy, sterydoterapia stosowana jest dożywno w każdym rzucie choroby (0,28 rzutu/rok).
9. W modelu Wnioskodawcy nie uwzględniono wystąpienia steroidoporności i steroidozależności, w przypadku których wystąpienia należy, zgodnie z powyższymi polskimi wytycznymi, zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna). Nie uwzględniono ponadto możliwości wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie oraz samoistnej remisji rzutu choroby, nie związanej z zastosowanym leczeniem.
10. W modelu Wnioskodawcy nie uwzględniono ponadto stanu zdrowia: zabieg kolektomii i wynikających z jego przeprowadzenia działań niepożądanych. Wymienione powyżej polskie wytyczne z 2013 roku, odnoszą się do wspomnianej kwestii leczenia operacyjnego postaci WZJG o średnim nasileniu, niereagującej na leczenie farmakologiczne. Steroidoporność lub steroidozależność pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego i/lub ewentualnie leków anty-TNF jest również wskazaniem do leczenia operacyjnego.
11. W publikacji Krzesiek 2002², jako jedno z tzw. względnych wskazań do całkowitego usunięcia jelita grubego wymieniono czas trwania choroby powyżej 10 lat. Ze względu na przyjęcie w modelu Wnioskodawcy dożywnego (62-letniego) horyzontu czasowego, zasadne wydaje się uwzględnienie w analizie wrażliwości konieczności przeprowadzenia kolektomii.
12. Zastrzeżenia dotyczące zawyżonego dawkowania terapii GSK zostały przedstawione w rozdziale 5. 2. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*
13. Ze względu na ograniczenia przyjętych założeń w analizie ekonomicznej, należałoby przetestować skrócenia horyzontu analizy.

¹ T. Jess, Ch. Rungoe, L. Peyrin-Biroulet, *Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012;10:639–645.

² E. Krzesiek, *Postępy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit*, Nowa Pediatria 3/2002, s. 179-184.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii budezonidem MMX z innymi lekami steroidowymi (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) w dożywnym horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Parametr	CORTIMENT MMX	LEKI STEROIDOWE
QALY	20,24	19,78
Wyniki z perspektywy NFZ		
Całkowity koszt (PLN)	6 329,81 PLN	12 251,53 PLN
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent		
Całkowity koszt (PLN)	6 909,60 PLN	15 604,45 PLN

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii budezonidem MMX w porównaniu z innymi lekami steroidowymi (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty w analizowanej populacji.

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii budezonidem MMX z innymi lekami steroidowymi (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) w dożywnym horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Parametr	CORTIMENT MMX vs LEKI STEROIDOWE
Inkrementalne QALY	0,47
Wyniki z perspektywy NFZ	
Inkrementalne koszty	-5 921,72 PLN
ICUR [PLN/QALYG]	Dominujący
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent	
Inkrementalne koszty	-8 694,85 PLN
ICUR [PLN/QALYG]	Dominujący

W analizie wnioskodawcy, niezależnie od perspektywy i wariantu uwzględniającego lub nie RSS, leczenie z wykorzystaniem budezonidu jest strategią dominującą, tj. lepszą i tańszą.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto dla preparatu Cortiment MMX (budezonid MMX), tabletki o przedłużonym uwalnianiu., kod EAN: 5909991205966, przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [] PLN/opakowanie.

Tabela 41. Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Cortiment MMX przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY

Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...)/ art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)	CORTIMENT MMX vs LEKI STEROIDOWE	
	Wyniki z perspektywy NFZ	Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent
	[]	[]

Wnioskodawca skalkulował wartość progową ceny zbytu netto w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania Cortiment MMX vs leki steroidowe. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii Cortiment MMX vs leki steroidowe i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, wartość progową ceny zbytu netto produktu leczniczego Cortiment MMX jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 42. Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Cortiment MMX – maksymalna cena zbytu netto, przy których wskaźnik CUR dla budezonidu jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla komparatorów.

Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) / art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)	CORTIMENT MMX vs LEKI STEROIDOWE	
	Wyniki z perspektywy NFZ	Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent
	942,44 PLN	1 204,68 PLN

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania Cortiment MMX vs leki steroidowe – z powodu braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi.

W analizie kosztów-użyteczności wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Cortiment MMX jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leków steroidowych, wynosi 942,44 PLN.

Z kolei z perspektywy wspólnej, maksymalna cena zbytu netto, przy której wskaźnik CUR dla leku Cortiment MMX jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leków steroidowych, wynosi 1 204,68 PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		
Koszt za miligram substancji (perspektywa płatnika publicznego)	Prednizon	0,043	Minimum	0,000	
		0,043	Maksimum	0,049	
	Metyloprednizolon	0,045	Minimum	0,040	
		0,045	Maksimum	0,053	
Odstek chorych przyjmujących insulinoterapię złożoną		71,00%	Minimum	50,00%	
Średnia waga chorego (kg)		72,51	Minimum	65,12	
		72,51	Maksimum	79,84	
Częstość rzutów w roku na podstawie ankiet		0,28	Maksimum	0,79	
Jakość życia - remisja		0,90	Minimum	0,81	
		0,90	Maksimum	0,96	
Jakość życia - nawrót		0,77	Minimum	0,63	
		0,77	Maksimum	0,84	
Ryzyko działań niepożądanych	Osteoporoza	25,44%	Minimum	17,54%	
		25,44%	Maksimum	33,33%	
	Jaskra	8,19%	Minimum	5,26%	
		8,19%	Maksimum	11,11%	
	Zaćma	3,56%	Minimum	1,85%	
		3,56%	Maksimum	5,26%	
	Nadciśnienie	6,29%	Minimum	5,56%	
		6,29%	Maksimum	7,02%	
	Cukrzyca	7,12%	Minimum	3,70%	
		7,12%	Maksimum	10,53%	
	Miopatia	9,26%	Minimum	8,00%	
		9,26%	Maksimum	10,30%	
	Neuropatia	5,56%	Minimum	4,00%	
		5,56%	Maksimum	6,90%	
	Zakrzepica	5,26%	Minimum	0,00%	
	Depresja	22,39%	Minimum	18,12%	
	Obniżka jakości życia związana z działaniami niepożądanymi	Osteoporoza	0,11	Minimum	0,00
		Jaskra	0,15	Minimum	0,06
Zaćma		0,15	Minimum	0,10	
Nadciśnienie		0,12	Maksimum	0,14	
Cukrzyca		0,28	Minimum	0,12	
Miopatia	0,16	Minimum	0,15		

Wariant		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	
	Neuropatia	0,18	Maksimum	0,28
	Zakrzepica	0,00	Maksimum	0,05
	Depresja	0,13	Maksimum	0,27
Dawka równoważna prednizonu (mg)		50,00	Minimum	40,00
		50,00	Maksimum	60,00
Stosunek biodostępnych dawek prednizonu i budezonidu MMX®		7,00	Minimum	2,00
Dawka leków steroidowych na cykl	Prednizon	2437,50	Minimum	1610,00
		2437,50	Maksimum	3435,00
	Prednizolon	2437,50	Minimum	1610,00
		2437,50	Maksimum	3435,00
	Metyloprednizolon	1950,00	Minimum	1288,00
		1950,00	Maksimum	2748,00

Wyniki analizy wrażliwości (zaprezentowane w materiałach Wnioskodawcy w rozdziale 10), wykazały że zmiana przedstawionych parametrów, nie wpływa na zmianę wnioskowania o dominacji terapii budezonidem MMX nad terapią lekami steroidowymi.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami modelu ekonomicznego opisanymi w Rozdziałach „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy” oraz „4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” przeprowadzono obliczenia własne progowej ceny zbytu netto preparatu Cortiment MMX.

Obliczając progową cenę zbytu netto preparatu Cortiment MMX, uwzględniono jedynie koszt zastosowania substancji czynnych prednizon, prednizolon, metyloprednizolon (bez uwzględnienia marż detalicznych) oraz schemat dawkowania wykorzystany w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Całkowity koszt leczenia rzutu WZJG z wykorzystaniem substancji czynnych (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) wykorzystany w obliczeniach ceny progowej wynosi 142,31 pln.

Cena zbytu netto skalkulowana w taki sposób aby koszt leczenia rzutu WZJG preparatem Cortiment MMX nie był wyższy niż koszt leczenia rzutu przy użyciu leków steroidowych (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon)	CORTIMENT MMX vs LEKI STEROIDOWE	
	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
	67,23	59,28

Cena zbytu netto Cortiment MMX, przy której koszt leczenia rzutu WZJG lekiem Cortiment MMX jest nie wyższy od kosztów leczenia rzutu lekami steroidowymi, wynosi 59,28 PLN.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cortiment MMX (Budezonid MMX) w indukcji remisji dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) o łagodnym do umiarkowanego nasilenia (...).”

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową we wniosku refundacyjnym stanowią pacjenci kwalifikujący się do: „indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA”. Wskazanie refundacyjne jest zgodne z zapisami CHPL Cortiment MMX.

W tabeli poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Tabela 44. Kalkulacja liczebności wnioskowanej populacji docelowej w Polsce [wartości przedstawionej w poniższej tabeli pochodzą z arkusza kalkulacyjnego excel]

Parametr (wartość, źródło)	Liczba chorych			
Populacja chorych na WZJG w Polsce				
scenariusz minimalny BIA - na podstawie publikacji Chaudhary 2013	59 474			
scenariusz prawdopodobny BIA - na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych*				
scenariusz maksymalny BIA - na podstawie publikacji Zisman 2007	86 018			
Populacja docelowa, wskazana we wniosku				
Średni odsetek dorosłych pacjentów stanowiących populację chorych na WZJG (na podstawie publikacji Hoie 2007a)	94,84%			
Średni odsetek dorosłych pacjentów z postacią łagodną do umiarkowanej WZJG, leczony obecnie lekami steroidowymi (na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych)	35,28%			
Populacja chorych z aktywną postacią WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasilenia leczonych lekami steroidowymi w Polsce	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2016	19 898	25 337	28 779
	2017			
	2018			
Udział w rynku preparatu Cortiment MMX w scenariuszu nowym wynosi odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy				
Populacja chorych o nasileniu choroby łagodnym do umiarkowanego leczonych technologią wnioskowaną	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	3 668	4 671	5 306
	2016	9 883	12 584	14 293
	2017	16 230	20 666	23 474
Średnia ważona liczba rzutów w roku (na podstawie publikacji Hoie 2007b)	0,32			
Średni odsetek rzutów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (na podstawie publikacji Shanahan 2012 i Szczeklik 2012)	87,5%			
Średnia ważona liczba rzutów w roku pomnożona przez odsetek rzutów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego	0,28			
Roczna liczba rzutów o nasileniu choroby łagodnym do umiarkowanego leczonych technologią wnioskowaną	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	1 013	2 730	4 483
	2016	1 290	3 476	5 709
	2017	1 466	3 948	6 484

* W obliczaniu średniej liczby chorych nie brano pod uwagę odpowiedzi eksperta nr 8 ze względu na to, iż wartość przez niego podana „zbyt mocno odbiega od pozostałych”, wartość wskazana przez eksperta to [redacted], nie konsekwentnie odcięto wartość maksymalną nieodcinając wartości minimalnej, średnia uwzględniająca szacunki eksperta nr 8 to [redacted]; natomiast w przypadku odcięcia wartości skrajnych (tzn wartości maksymalnej i minimalnej) średnia wynosi [redacted]; Należy podkreślić że w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wartość dla populacji wynoszącą [redacted].

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Trzyletni horyzont czasowy (lata 2016–2018).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W **scenariuszu istniejącym** założono brak finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w związku z czym przyjęto, że:

- w omawianym wskazaniu stosowane są doustne leki steroidowe - prednizon, prednizolon oraz metyloprednizolon, finansowane za odpłatnością ryczałtową w grupach limitowych odpowiednio: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizon; 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizolon; 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego –metyloprednizolon

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Cortiment MMX stosowanego w indukcji remisji dorosłych chorych na WZJG o łagodnym do umiarkowanego nasilenia, w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności „lek dostępny w aptece na receptę”.

W analizie Wnioskodawcy udział w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Udział w rynku preparatu Cortiment MMX w scenariuszu nowym wynosi [] odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy.

Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej. W analizie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatu Cortiment MMX.

Dawkowanie

Tabela 45. Średnie dobowe dawki preparatów przyjęte w analizie Wnioskodawcy

	Dawka dobową [mg]	Czas leczenia [dni]	Dawka całkowita	Źródła danych
BUDEZONID MMX	9	56	504	CHPL
Prednizon/ Prednizolon	50 (40; 60)	87 (70; 104)	2 437,5 (1 610; 3 435)	Pawełka 2009
Metyloprednizolon	40 (32; 48)	87 (70; 104)	1 950 (1 288; 2 748)	Liu 2013

W nawiasach przedstawiono wartości minimalne i maksymalne które wykorzystano w analizie wrażliwości;

Założenia do dawkowania:

„łączna średnia dawka w rzucie dla prednizolonu jest równoważna z dawką prednizonu natomiast łączna średnia dawka w rzucie dla metyloprednizolonu jest niższa w stosunku 4:5 do dawek dla prednizonu i prednizolonu”.

Koszty

Uwzględnione w analizie Wnioskodawcy bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt leków (Budezonid MMX, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon);
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano z wykorzystaniem prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, przy założeniu liniowej zależności dawki leku oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 46. Koszty uwzględnione w analizie Wnioskodawcy

Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt za opakowanie [PLN/DDD]		
Budezonid MMX® - z RSS	[]	[]
Budezonid MMX® - bez RSS	[]	[]
Koszt rzutu		
Budezonid MMX® z RSS	[]	[]
Budezonid MMX® bez RSS	[]	[]
Prednizon	105,50	212,18
Prednizolon	257,16	335,16
Metyloprednizolon	87,48	141,45
Doustne leki steroidowe razem* - scenariusz aktualny	105,71	180,91
Doustne leki steroidowe razem - scenariusz nowy 2016r.	101,75	177,83
Doustne leki steroidowe razem - scenariusz nowy 2017r.	109,83	185,83

Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent
Doustne leki steroidowe razem - scenariusz nowy 2018r.	109,99	197,11
Koszty leczenia działań niepożądanych		
Osteoporoza	2 037,27	2 888,96
Zaćma	2 809,49	2 854,66
Jaskra	475,28	533,16
Nadciśnienie tętnicze	117,27	189,30
Cukrzyca typu 2	981,45	1 682,87
Neuropatia	252,91	413,52
Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe	1 580,65	1 614,74
Depresja	1 641,12	1 783,98

*Skumulowana dawka doustnych leków steroidowych 2 147,34 mg wynika z: 34% 2 437,5mg Prednizon; 6% 2 437,5mg Prednizolon; 60% 1 950,0mg Metyloprednizolon;

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Na podstawie Odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielanych na temat udziałów poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, populacji chorych na WZJG, odsetków chorych doświadczających rzutów z określoną częstością oraz liczby tych rzutów w roku dokonano oszacowania wartości średnich, które następnie wykorzystano w analizie. Ankieta została przeprowadzona wśród dziesięciu ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego co w sposób znaczący urzeczywistnia faktyczny stan leczenia. Wpływa na to nie tylko liczba ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym, ale także ich zgodność w odpowiedziach. Z odpowiedzi zawartych w ankietach można natomiast wnioskować, że klinicyści nie dysponują wiedzą na temat dokładniej liczby chorych na WZJG w Polsce podając wartości charakteryzujące się dużym rozrzutem”.

„Liczbę chorych na WZJG na podstawie ankiet przyjęto jako wariant prawdopodobny, liczbę chorych na podstawie badania holenderskiego (publikacja Chaudhary 2013) przyjęto jako wariant minimalny natomiast na podstawie badania przeprowadzonego w Ameryce Północnej (publikacja Zisman 2007) jako wariant maksymalny. Ze względu na zaobserwowaną biegunowość w odpowiedziach ekspertów klinicznych (oraz w doniesieniach opisanych w badaniach epidemiologicznych) dotyczącą wskazania populacji chorych na WZJG w Polsce postanowiono nie uwzględniać w analizie podstawowej wzrostu populacji w kolejnych latach. Zmiana populacji w kolejnych latach została uwzględniona w analizie wrażliwości”.

„Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych (załącznik). Udziały w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym technologii wnioskowanej i komparatorów (leków steroidowych) w horyzoncie analizy oszacowano jako średnie z odpowiedzi klinicystów”.

„W Analizie klinicznej, na podstawie przeglądu badań dotyczących działań niepożądanych związanych z długotrwałym (co najmniej kilkuletnim) stosowaniem leków steroidowych (w dawce i długości trwania tej terapii zależnej od aktualnego stanu klinicznego chorego) dokonano oceny profilu bezpieczeństwa technologii wnioskowanej oraz komparatora (doustnych leków steroidowych). Z powodu braku tego rodzaju doniesień dla Budezonidu MMX®, oceniono jego długookresowy profil bezpieczeństwa odnosząc się do biodostępności tego leku oraz komparatorów. Biodostępność jest bowiem kluczowym aspektem decydującym o ogólnym działaniu leku na organizm, a co za tym idzie, na występowanie różnorodnych działań niepożądanych. Zakładając liniową zależność dawki leku oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz uwzględniając biodostępność leków można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest 7-krotnie niższe dla Budezonidu MMX® niż dla komparatorów. Oszacowanie to zostało uznane za słuszne przez ekspertów klinicznych.

Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych wśród chorych na WZJG, mających największy wpływ na jakość życia zaliczono następujące schorzenia:

- osteoporoza;
- zaćma;
- jaskra;
- nadciśnienie tętnicze;
- cukrzyca typu 2;
- neuropatia;

- żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe;
- depresja;
- miopatia.

Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano z wykorzystaniem prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, przy założeniu liniowej zależności dawki leku oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zamieszczonych w Analizie ekonomicznej oraz w załączniku. W kolejnych latach analizy uwzględniono ten sam inkrementalny przyrost kosztu związanego z przyjmowaną technologią medyczną. Jest to konsekwencją założenia przyjęcia wyłącznie tych kosztów działań niepożądanych połączonych ze wzrostem dawek leków (i liniowym ryzykiem z nimi związanym), których chory doświadcza w danym roku bez uwzględniania skumulowania dawki (brak danych na temat długości stosowania leków steroidowych przez chorych w latach przed horyzontu analizy)”.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wyniki zgodne z szacowaniami ekspertów klinicznych do których AOTMiT zwrócił się z prośbą o opinie.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Trzyletni horyzont czasowy (lata 2016–2018).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Sytuacja rynkowa odnośnie obecnego i oczekiwanego stanu refundacji glukokortykosteroidów stosowanych w leczeniu WZJG w Polsce oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Nie testowano/sprawdzono jak po wejściu na WLR preparatu Cormitent MMX uległ zmianie rynek glukokortykosteroidów stosowanych w leczeniu WZJG w innych krajach UE o zbliżonym PKB.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Istnieje zgodność między analizą wpływu na budżet a analiza ekonomiczną w kwestii doboru komparatorów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Brak danych NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami Ustawy o refundacji, tj. lek wydawany za odpłatnością ryczałtową.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej w oparciu o art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy o refundacji. Należy jednak podkreślić, że wpływ na efekt

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny został wykazany w analizie klinicznej jedynie względem placebo a nie wybranych w analizie ekonomicznej komparatorów. Wnioskodawca nie analizował zapisów art. 15 ust 3 pkt 2 Ustawy o refundacji.
Czy pominięto istotne dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy” oraz „4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	Nie uwzględniono kwoty zwrotu (o których mowa w art. 4 ust 1-10) w bia. Kwoty zwrotu należałoby uwzględnić w analizie wpływu na budżet w tylko i wyłącznie w przypadku braku instrumentu podziału ryzyka (zgodnie z brzmieniem art. art. 4 ust 11).
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżające wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	<p><u>Uwzględnienie kosztów działań niepożądanych</u> Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy” oraz „4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”</p> <p><u>Dawkowanie</u> Sposób dawkowania w doustnej terapii glukokortykosteroidami w leczeniu rzutu WZJG w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z publikacji Pawełka 2009. Przyjęte dawkowanie wydaje się być zawyżone w kontekście przytoczonych poniżej wytycznych i włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badań. Uzasadnionym wydaje się przynajmniej przetestowanie rekomendowanego dawkowania w ramach analizy wrażliwości. Natomiast w analizie wrażliwości wnioskodawcy nawet scenariusz zakładający minimalne dawkowanie GSK nie obejmował rekomendowanego w wytycznych dawkowania. W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniających skuteczności prednizonu lub prednizolonu, w monoterapii bądź w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami (badania Baron 1962, Van Assche 2015, Guslandi 1998, Truelove 1960, Bossa 2008, Rhodes 2008 oraz Löfberg 2006) długość terapii glikokortykosteroidami nie przekraczała 8 tygodni z wyjątkiem badania Lofberg 1996 (terapia trwała 9 tygodni) i Lennard-Jones 1960 (średni czas trwania terapii 11,3 tygodnia natomiast maksymalny do 20 tygodni).</p> <p>Wytyczne między innymi ECCO 2012 “Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management 2012” CAG 2015 “Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus 2015”, BSG 2011 “Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults” wskazują jednoznacznie, że optymalna dawka prednizolonu w umiarkowanej postaci WZJG wynosi 40 mg/ dobę przez tydzień, z redukcją dawki wynoszącą 5 mg / tydzień w schemacie 8 tygodniowym, dodatkowo zaznaczono że dawka 60 mg/dobę charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa oraz nie wnosi korzyści klinicznej w porównaniu do dawki 40 mg/dobę.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	W obliczaniu średniej liczby chorych nie brano pod uwagę odpowiedzi eksperta nr 8 ze względu na to, iż wartość przez niego podana „zbyt mocno odbiega od pozostałych”, wartość wskazana przez eksperta to [redacted], nie konsekwentnie odcięto tylko wartość maksymalną nieodcinając wartości minimalnej, średnia uwzględniająca szacunki eksperta nr 8 to [redacted] pacjentów z WZJG w Polsce, natomiast w przypadku odcięcia wartości skrajnych (tzn. wartości maksymalnej i minimalnej) średnia liczba pacjentów z WZJG wynosi [redacted]; Należy podkreślić, że w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca, testował wartość dla populacji wynoszącą [redacted]; Nieznaczące niezgodności wartości przedstawionych w wersji papierowej BIA (tabela 5 str 20, tabela 6 str 21, tabela 11 str 24, tabela 12 str 24) z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet zakładka „PL Populacja”.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
	Wariant	Populacja chorych na WZJG w Polsce		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	Wariant minimalny	49 354		
	Wariant prawdopodobny	[redacted]		
	Wariant maksymalny	71 381		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	3 668	4 671	5 306
	2016	9 883	12 584	14 293
	2017	16 230	20 666	23 474

*Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku jest to Populacja chorych na WZJG w Polsce pomnożona przez 94,84% (średni odsetek dorosłych pacjentów stanowiących populację chorych na WZJG) i pomnożona przez 87,5% (średni odsetek rzutów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego);

Tabela 49. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperckim

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
[redacted]	15 000
Prof. Jarosław Reguła	10 000

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, nowego przedstawiającego oraz wydatki związane z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych preparatu Cortiment MMX.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Całkowite koszty									
prawdopodobny	1 918 667	1 918 667	1 918 667	2 619 301	3 905 528	5 285 267	700 634	1 986 861	3 366 599
maksymalny	2 179 335	2 179 335	2 179 335	2 975 156	4 436 128	6 003 316	795 821	2 256 793	3 823 981
Koszt leku Cortiment MMX									
prawdopodobny	0	0	0						
maksymalny	0	0	0						
Koszt leków steroidowych									
prawdopodobny	699 491	699 491	699 491						
maksymalny	794 523	794 523	794 523						
Koszt leczenia działań niepożądanych									
prawdopodobny	1 219 177	1 219 177	1 219 177						
maksymalny	1 384 812	1 384 812	1 384 812						

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (NFZ+ pacjent). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Całkowite koszty									
prawdopodobny	2 683 269	2 683 269	2 683 269	3 250 307	4 312 275	5 520 438	567 038	1 629 007	2 837 170
maksymalny	3 047 814	3 047 814	3 047 814	3 691 889	4 898 135	6 270 437	644 075	1 850 321	3 222 624
Koszt leku Cortiment MMX									
prawdopodobny	0	0	0						
maksymalny	0	0	0						
Koszt leków steroidowych									
prawdopodobny	1 197 080	1 197 080	1 197 080						
maksymalny	1 359 714	1 359 714	1 359 714						
Koszt leczenia działań niepożądanych									
prawdopodobny	1 486 189	1 486 189	1 486 189						
maksymalny	1 688 100	1 688 100	1 688 100						

Produkt leczniczy Cortiment MMX nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym nie jest częścią składową kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W scenariuszu istniejącym, wariantcie najbardziej prawdopodobnym analizy wpływu na budżet, w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku (2016-2018) prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wyniosą ok 1,92 mln PLN z perspektywy NFZ oraz 2,68 mln PLN rocznie z perspektywy wspólnej.

W scenariuszu nowym, w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku (2016-2018), prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Cortiment MMX w rozważanej populacji docelowej wynoszą w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym od 2,62 mln PLN do 5,29 mln PLN z perspektywy NFZ oraz od 3,25 mln PLN do 5,52 mln PLN z perspektywy NFZ + pacjent.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Cortiment w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku (2016-2018), wiązać się będzie ze **wzrostem całkowitych kosztów terapii** w stosunku do scenariusza istniejącego w wysokości od 701 tys PLN do 3,36 mln PLN z perspektywy NFZ oraz od 567 tys PLN do 2,84 mln PLN z perspektywy NFZ + pacjent.

Analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono parametry, dla których przyjęcie nowej wartości w analizie wrażliwości spowodowało zmianę wyników inkrementalnych w stosunku do wariantu podstawowego conajmniej o 50%. Wyniki przedstawiono dla perspektywy wspólnej w wariancie z RSS dla pierwszego prognozowanego roku refundacji (2016).

- Liczba chorych na WZJG - wariant minimalny (-86%) i maksymalny (112%) na podstawie opinii ekspertów.
- Częstość rzutów w roku na podstawie ankiet - wariant maksymalny (201%).
- Chorzy z postacią łagodną do umiarkowanej, leczeni lekami steroidowymi wariant minimalny (-78%) i maksymalny (108%).
- Udział Cortimentu MMX w scenariuszu nowym (średnia) w 2015 r. - wariant minimalny (-111%) i maksymalny (179%)
- Udział metyloprednizolonu w scenariuszu nowym (średnia) w 2015 r. - wariant minimalny (82%) i maksymalny (-25%).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych AOTM testowano zmianę niepewnych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

W związku z ograniczeniami opisanymi w Rozdziale „5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” oraz w Rozdziałach „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy” i „4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” przyjęto następujące założenia:

- brak kosztów działań niepożądanych;
- liczba pacjentów z WZJG w Polsce na podstawie opinii 8 ekspertów (tj. [redacted]);
- dawkowanie GSK zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej tzn.: 40 mg prednizolonu przez 8 tygodni z redukcją dawki 5 mg/tydzień;

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (NFZ+ pacjent). Wyniki przedstawiono z RSS

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Całkowite koszty									
-	772 947	772 947	772 947	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku Cortiment									
-	0	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków steroidowych									
-	772 947	772 947	772 947	605 192	371 303	158 247	-167 755	-401 644	-614 700
Koszt leczenia działań niepożądanych									
-	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Obliczenia własne uwzględniające przyjęcie powyższych założeń wykazały, że wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją preparatu Cortiment MMX w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku (2016-2018) wyniosą w wariancie z RSS: [redacted] z perspektywy NFZ + pacjent.

Dla porównania w wariancie podstawowym wnioskodawcy wykazano, że w wariancie z RSS objęcie refundacją preparatu Cortiment MMX w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku (2016-2018), wiązać się będzie z kosztami inkrementalnymi wynoszącymi [redacted] z perspektywy NFZ + pacjent.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego budezonidu MMX (Cortiment®) w indukcji remisji u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o łagodnym do umiarkowanego nasileniu, w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptecena receptę”.

Rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku (widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej (tj. w momencie ponownego obejmowania tych leków refundacją). Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zmian w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia.

Na podstawie wysokości limitów finansowania dla leków i przy założeniu wskazanej obniżki tej wielkości przy wydaniu nowej decyzji refundacyjnej, obliczono kolejno nowe wysokości limitów finansowania dla każdego leku oraz oszczędności generowane na jednym zrefundowanym opakowaniu danego leku. Uwzględniając dane refundacyjne z okresu styczeń 2014 – grudzień 2014 obliczono teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 2 lata). Tym samym dla leków, którym obowiązywanie decyzji refundacyjnej kończy się wraz z dniem 1 stycznia 2016 oszczędności dla płatnika publicznego generowane będą przez cały okres obowiązywania nowej i kolejnych decyzji refundacyjnych (wynoszący 2 lata).

Tabela 53. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Katalog	Oszczędności
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	6 496 600,46
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	1 855 147,71
Suma oszczędności	8 351 748,17

Tabela 54. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na system ochrony zdrowia [PLN]

Wynik analizy racjonalizacyjnej	Suma w okresie horyzontu analizy	
	z RSS	bez RSS
	8 351 748,17	8 351 748,17
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet - perspektywa płatnika publicznego (wariant prawdopodobny)		
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia		

W wyniku wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie, z uwzględnieniem RSS, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. [] PLN w analizowanym horyzoncie czasowym. W wersji bez uwzględnienia RSS płatnik publiczny zaoszczędzi ok. [] PLN w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji bezpośrednio dotyczących budezonidu MMX.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Większość wytycznych klinicznych odnosi się ogólnie do zastosowania steroidów jako leczenia drugiego rzutu w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie mesalazyną bądź 5-ASA bez wyszczególnienia ocenianego leku. Jedynie Kandyjskie rekomendacje CAG 2015 r zalecają budezonid MMX jako alternatywne leczenie pierwszego rzutu w celu indukcji całkowitej remisji.

Europejskie wytyczne ECCO 2012 wskazują, że budezonid w obecnej postaci nie jest zalecany w rutynowej praktyce klinicznej. Jednakże niedawno zakończone próby kliniczne III fazy porównujące skuteczność indukcji remisji Budezonidu MMX i placebo wstępnie wskazują na znaczące korzyści z zastosowania nowej formy Budezonidu nad placebo w indukcji remisji.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących budezonidu MMX we wnioskowanym wskazaniu.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Kanada	CAG 2015		+/-		U pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG <u>budezonid MMX</u> jest rekomendowany jako alternatywne leczenie pierwszego rzutu w celu indukcji całkowitej remisji.
	Polska	PTGE 2013		+/-		W przypadku braku odpowiedzi na leczenie sulfasalazyną, mesalazyną lub preparatami 5-ASA należy zastosować steroidy o działaniu układowym
	Anglia	NICE 2013		+/-		W celu indukcji remisji pierwszego rzutu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których nie można zastosować aminosalicylanów (stwierdzona nietolerancja, przeciwwskazania lub brak zgody chorego), zaleca się stosowanie: kortykosteroidów stosowanych miejscowo, lub prednizolonu w formie doustnej, w zależności od preferencji chorego.
	Europa	ECCO2012		+/-		Leczenie kortykosteroidami jest zalecane w przypadku braku odpowiedzi na leczenie mesalazyną. Budezonid w obecnej postaci nie jest zalecany w rutynowej praktyce klinicznej. Jednakże niedawno zakończone próby kliniczne III fazy porównujące skuteczność indukcji remisji <u>Budezonidu MMX</u> i placebo wstępnie wskazują na znaczące korzyści zastosowania nowej formy Budezonidu nad placebo w indukcji remisji.
	Anglia	BSG 2011		+/-		Kortykosteroidy podawane miejscowo wykazują niższą skuteczność w porównaniu z mesalazyną podawaną miejscowo i ich stosowanie powinno być rozważone jako terapia drugiej linii u chorych nieodpowiadających na leczenie mesalazyną podawaną miejscowo. W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego doustną mesalazyną z postacią stosowaną miejscowo lub z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, zaleca się doustne leczenie prednizolonem w dawce 40 mg/dobę.
	USA	ACG 2010		+/-		Leczenie steroidami jest rekomendowane dla chorych nieodpowiadających na leczenie doustnymi aminosalicylanami skojarzonymi z formą podawaną miejscowo lub w przypadku objawów w stopniu wymagającym szybkiej interwencji.
	Świat	WGO 2009		+/-		U chorych nieodpowiadających na leczenie 5-ASA zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów w formie doustnej lub dożylną w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 55. Warunki finansowania Cortiment MMX ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty dzielenia ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Belgia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Bułgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Chorwacja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Czechy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Dania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Finlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Grecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Hiszpania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Holandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń	NIE
Irlandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń	NIE
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Litwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Luksemburg	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Łotwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Niemcy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Norwegia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Portugalia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowacja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Szwecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Węgry	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Wielka Brytania	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń	NIE
Włochy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cortiment MMX jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA. Lek jest finansowany w 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.


Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

³ Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów


Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Budezonid MMX jest pierwszym doustnym preparatem steroidowym uwalniającym substancję czynną w całym jelicie grubym. Dlatego znalazł zastosowanie w rozlanym zapaleniu błony śluzowej towarzyszącym wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego. Działanie tego preparatu jest miejscowe, a jego biodostępność jest mała (10-15%), znacznie mniejsza niż klasycznych kostykosteroidów. Dzięki temu budezonid MMX odznacza się małą częstością niegroźnych działań niepożądanych.	Argumentów przeciwko finansowaniu budezonidu MMX ze środków publicznych nie ma.	Moje stanowisko w kwestii finansowania budezonidu MMX ze środków publicznych jest jednoznacznie pozytywne.
Prof. dr hab. Jarosław Reguła	Budezonid MMX to doustny steroid, którego główną zaletą jest to, że proces uwalniania substancji czynnej odbywa się w całym jelicie grubym od strony światła jelita. Preparat ma działanie miejscowe w całym jelicie grubym z bardzo niskim, akceptowalnym poziomem wchłaniania do krwiobiegu. Pozwala to uniknąć ogólnie znanych powikłań sterydoterapii klasycznymi preparatami u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy muszą stosować terapię steroidami przez dłuższy okres czasu.	Nie mam takich argumentów.	Własne stanowisko jest takie, że Budezonid MMX powinien być finansowany ze środków publicznych. Chorych wymagających tego leczenia nie ma dużo, obciążenie dla budżetu moim zdaniem będzie uzasadnione. Chorzy, którzy wymagają leczenia to zwykle młode, aktywne zawodowo osoby, z dobrym rokowaniem pod warunkiem dostępności właściwego leczenia.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Opinię organizacji reprezentującej pacjentów, która odpowiedziała na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Cortiment MMX

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Sterydy o działaniu miejscowym w tym budezonid od dawna stosowany jest w leczeniu astmy. Refinansowany jest również w formie tabletek dojelitowych o opóźnionym uwalnianiu w ch. Leśniowskiego-Crohna o umiejscowieniu katniczo-krętniczym. Formułacja MMX pozwala na dostarczenie substancji czynnej do jelita grubego i stopniowe uwalnianie sterydu na całej jego długości stanowiąc alternatywę dla sterydoterapii ogólnej obciążonej wieloma działaniami nieporządzanymi. Skuteczność budezonidu MMX we WZJG została potwierdzona w badaniach klinicznych i stanowi dopełnienie dla budezonidu w formie doodbytniczej, który niestety w Polsce nie jest refundowany.	Nie znam	Wskazania podane na początku formularza są zgodne z rejestracją leku. Należy mieć jednak na względzie, że chorzy na ch. L-C z zajęciem jelita grubego mogli by odnieść taką samą korzyść ze stosowania w/w leku. Lek o tożsamym składzie, ale innej formułacji (np.; Entocort) refinansowany jest w ch. L-C nie jest skuteczny w leczeniu zmian w jelicie grubym poza pierwszym odcinkiem wstępnicy. Należy jednak także pamiętać o chorych sterydozależnych, u których leczenie immunosupresyjne (AZA, 6-MP) nie jest skuteczne lub ma działania nieporządane. Ci chorzy powinni mieć szansę na leczenie steroidami o działaniu miejscowym, także w celu podtrzymania remisji, a nie tylko jej osiągnięcie. Badania nad stosowaniem tego leku we WZJG potwierdzają jego nie tylko skuteczność, ale także bezpieczeństwo w podtrzymaniu remisji sterydozależnej. Jest to tym bardziej istotne, że w Polsce leczenie biologiczne we WZJG jest praktycznie niedostępne ze względu na ograniczony program dla dorosłych i brak jakiegokolwiek programu dla dzieci.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23.06.2015 r., znak PLR.4600.1639.2015.KB dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- CORTIMENT MMX (budezonid MMX), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabletek, kod EAN:5909991205966; we wskazaniu: „Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”.

Deklarowany poziom odpłatności – ryczałt. Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka. Lek CORTIMENT MMX we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o charakterystycznym obrazie klinicznym. Wśród nich najbardziej istotne pod względem klinicznym i prognostycznym są: choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągle zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarninaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą ludzi młodych. Najwięcej zachorowań występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność na WZJG w Europie wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok. W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania u kobiet i mężczyzn (Barylski). Zakładając, że w Polsce zapadalność na WZJG nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane około 700 przypadków WZJG i około 180 – 250 ChL-C, a liczba chorych przekraczać znacznie 50 000.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

- Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
- Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewek do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
- W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne - infliksymab.
- Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizie wnioskodawcy wskazano leczenie prednizonem, prednizolonem i metyloprednizolonem. Są to steroidowe leki doustne finansowane w wskazaniu WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...), jednakże nie uwzględniono preparatu Budenofalk. Obecnie Budenofalk nie jest refundowany w Polsce, ale jest dostępny przy 100% odpłatności zarówno w formie kapsułek dojelitowych twardych, jak i pianki doodbytniczej. Budenofalk zawiera jako substancję czynną budezonid czyli tą samą substancję co Cortiment MMX. Ponadto Budenofalk w formie pianki doodbytniczej otrzymał pozytywne rekomendacje refundacyjne

PBAC 2013 i SMC 2007 dotyczące finansowania u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego celem indukcji remisji.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność budezonidu MMX (B-MMX) w monoterapii względem placebo (PLC) została oceniona na podstawie metaanalizy randomizowanych badań CORE I i CORE II, po 8 tygodniach trwania leczenia względem następujących punktów końcowych: uzyskania remisji w populacji mITT oraz ITT; uzyskanie odpowiedzi klinicznej w populacji mITT oraz w podgrupach; uzyskanie odpowiedzi endoskopowej w populacji ITT; gojenie błony śluzowej w populacji mITT oraz w podgrupach; ustąpienie objawów w populacji mITT.

Dodatkowo, na podstawie ww. badań analizowano następujące punkty końcowe, bez wykonywania metaanalizy: uzyskanie remisji w podgrupach chorych (badanie CORE I oraz CORE II); uzyskanie odpowiedzi klinicznej w podgrupach (badanie CORE I); gojenie błony śluzowej w podgrupach (badanie CORE I).

Na podstawie metaanalizy wyników badań CORE I oraz CORE II, stwierdzono istotnie wyższy odsetek remisji u chorych z populacji mITT w grupie budezonidu MMX w porównaniu z placebo w czasie 8 tygodni leczenia – remisję uzyskano odpowiednio u około 17% z grupy B-MMX oraz 4-7% z grupy PLC. Wyniki dla populacji ITT były zbliżone. Także odpowiedź endoskopowa w populacji mITT istotnie częściej występowała w grupie budezonidu MMX względem placebo i stanowiła odpowiednio około 42% oraz 32% w czasie 8 tygodni leczenia. Ponadto wykazano istotną przewagę w grupie badanej (około 25%) względem grupy kontrolnej (około 14%) w odniesieniu do częstości ustępowania objawów po 8 tygodniach leczenia. Nie wykazano istotnych różnic w częstości osiągnięcia odpowiedzi klinicznej dla porównania grupy badanej z grupą kontrolną w populacji mITT, a także nie stwierdzono IS różnic między grupą B-MMX, a PLC w odniesieniu do odsetka chorych u których obserwowano gojenie błony śluzowej.

Skuteczność budezonidu MMX w terapii skojarzonej z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną względem placebo (również w skojarzeniu z tymi lekami) została oceniona na podstawie 2-etapowego badania D'Haens 2010, po 4 tygodniach trwania leczenia względem następujących punktów końcowych: uzyskanie remisji lub redukcji wyniku w skali CAI; uzyskanie odpowiedzi endoskopowej; gojenie błony śluzowej; nasilenie objawów; redukcja nasilenia objawów; brak zmian lub nasilenie objawów. W przypadku badania D'Haens 2010, w którym wszyscy chorzy oprócz budezonidu MMX lub placebo przyjmowali mesalazynę, jej analogi lub azatioprynę, istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku braku zmian lub nasilenia objawów (występowały rzadziej w grupie badanej). Z powodu konstrukcji badania (cross-over po 4 tygodniach leczenia) niemożliwe jest przeprowadzenie wnioskowania dla porównania budezonidu MMX i placebo w całkowitym, 8-tygodniowym okresie leczenia.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie metaanalizy badań CORE I oraz CORE II, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych ogółem (około 27% chorych z grupy B-MMX oraz około 25% chorych z grupy PLC) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (pojedyncze przypadki w grupie badanej).

Bezpieczeństwo budezonidu MMX w terapii skojarzonej z mesalazyną została przedstawiona na podstawie badania D'Haens 2010 w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na liczbę wszystkich odnotowanych zdarzeń oraz odsetka chorych, u których odnotowano występowanie obniżonego poziomu kortyzolu. Podczas 8-tygodniowego czasu leczenia budezonidem MMX raportowano łącznie 59 zdarzeń niepożądanych, w tym 7 przypadków bólu głowy, 5 przypadków bólu brzucha, 4 przypadki przeziębienia i po 3 przypadki grypy, biegunki oraz gazów jelitowych. U 6 (42,9%) z 14 chorych otrzymujących budezonid przez 8 tygodni, u których doszło do obniżenia poziomu kortyzolu poniżej wartości dopuszczalnej (4,4 µg/dl), po stymulacji produktem Synacthen pobudzającym korę nadnerczy, która pod wpływem terapii kortyzonowej zaprzestała produkować kortyzon, funkcje osi przysadkowo-nadnerczowej wracały do normy.

Ponieważ nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających wykonanie porównań bezpośrednich lub pośrednich z komparatorami wnioskodawca włączył do analizy badania, z których możliwe było wyodrębnienie wyników dla co najmniej jednej grupy chorych, przyjmujących prednizon lub prednizolon, w monoterapii bądź w skojarzeniu z mesalazyną lub jej analogami (badania Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Van Assche 2015, Guslandi 1998, Bossa 2008, Rhodes 2008 oraz Löfberg 2006). Dla metyloprednizolonu nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla populacji docelowej. Wspomniane wyniki nie są prezentowane w niniejszej AWA ze względu na brak bezpośrednich porównań do technologii wnioskowanej.

Nie odnaleziono badania, które stanowiłoby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej budezonidu MMX stosowanego w indukcji remisji u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami kwasu 5-aminosalicylowego jest niewystarczające. Analizę wykonano techniką kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie podstawowej niezależnie od perspektywy i wariantu uwzględniającego lub nie RSS, leczenie z wykorzystaniem budezonidu jest strategią dominującą, tj. lepszą i tańszą. Wyniki analizy wrażliwości wykazały że zmiana przedstawionych parametrów, nie wpływa na zmianę wnioskowania o dominacji terapii budezonidem MMX nad terapią lekami steroidowymi.

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań RCT potwierdzających przyjęcie kluczowych założeń w analizie ekonomicznej o porównywalnej skuteczności budezonidu MMX i leków steroidowych oraz o 7-krotnie niższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu budezonidu MMX niż leków steroidowych. W związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej obarczone są dużą niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem BIA wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX (budezonid MMX) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej w 3 letnim horyzoncie czasowym. Porównano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, natomiast są finansowane lub niefinansowane leki aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu) oraz nowy (wnioskowana technologia lekowa będzie refundowana).

Wyniki BIA wykazały, że objęcie refundacją preparatu Cortiment w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku (tj. 2016-2018), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii w stosunku do scenariusza istniejącego w wysokości: 701 tys. PLN [redacted] - 3,36 mln PLN [redacted] z perspektywy NFZ oraz 567 tys. PLN [redacted] - 2,84 mln PLN [redacted] z perspektywy NFZ + pacjent.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania leku Cortiment MMX we wnioskowanym wskazaniu.

12. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny i problem zdrowotny oraz Analiza kliniczna	
ACG 2010	Kornbluth A. Sacher D. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, <i>Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee</i> , The American Journal of Gastroenterology 2010, 105: 500-523
Andus 2003	Andus T., Gross V., Caesar I. i in., <i>Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease: results of an open, prospective, multicenter trial</i> . Dig Dis Sci. 2003; 48 (2): 373-8.
Baron 1962	Baron J. H., Connell A. M., Kanaghinis T. G. i in., <i>Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone</i> , British medical journal 1962, 2 (5302): 441-3
Barylski	Barylski M., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> . http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf (data dostępu: 08.07.2015 r.)
BSG 2011	Mowat C., Cole A., Windsor A. i in., <i>Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2011, http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf
CAG 2015	CAG 2015. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology. 2015, (5):1035-1058.e3.
D'Haens 2010	D'Haens G. R., Kovács Á., Vergauwe P. i in <i>Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide MMX 9 mg extended-release tablets in patients with active left-side ulcerative</i> Journal of Crohn's and Colitis 2010, 4: 153-160
De Cassan 2012	De Cassan C., Fiorino G., Danese S., <i>Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: More effective and less side effects?</i> , Digestive Diseases 2012, 30(4): 368-375
ECCO 2012	Dignass A., Lindsay J, Sturm A. i in., <i>Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2012, 6, 991–1030
Eder 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
Lennard- Jones 1960	Lennard-Jones J. E., Longmore A. J., Newell A. C. i in., <i>An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis</i> , Gut. 1960, 1:217-22
Loftus 2000	Loftus E., Silverstein M., Sandborn W. i in., <i>Ulcerative colitis in Olmstead county, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival</i> . Gut 2000;46:336-43.
Löfberg 1996	Löfberg R., Danielsson Å., Suhr O. i in., <i>Oral Budesonide Versus Prednisolone in Patients With Active Extensive and Left-Side Ulcerative Colitis</i> , Gastroenterology 1996, 110:1713–1718
NICE 2013	<i>Ulcerative colitis – management in adults, children and young people, NICE clinical guideline 166</i> , Issued: June 2013, http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf
Pawlik 2011	Pawlik M, Rydzewska G. Wielka Interna. Gastroenterologia. Część II. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
PTGE 2013	PTGE 2013, Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
Prantera 2013	Prantera C., Marconi S., <i>Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity</i> , Therap Adv Gastroenterol 2013, 6(2): 137-56
Rhodes 2008	Rhodes J. M., Robinson R., Beales I. i in., <i>Clinical trial: oral prednisolone metasulfobenzoate (Predocol) vs. oral prednisolone for active ulcerative colitis</i> , Alimentary pharmacology & therapeutics 2008, 27 (3): 228-40
Sandborn 2012	Sandborn W. J., Travis S., Moro L. i in. <i>Once-Daily Budesonide MMX Extended-Release Tablets Induce Remission in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Results From the CORE I Study</i> , Gastroenterology 2012, 143: 1218-1226
Schoon 2005	Schoon E.J., Bollani S., Mills P.R. i in., <i>Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005, 3(2): 113-121
Sherlock 2010	Sherlock M. E., Seow C. H., Steinhart A. H., Griffiths A.M., <i>Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. 2: CD007698

Szczekliak 2011	Szczekliak A, et al. <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011</i> . Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
Truelove 1960	Truelove S.C., <i>Systemic and local corticosteroid therapy in ulcerative colitis, British medical journal</i> 1960, 1 (5171): 464-7
Travis 2014	Travis S. P. L., Denese S., Kupcinskas L. i in., <i>Once-daily budesonide MMX in active, mild to moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study, Gut</i> . 2014, 63(3): 433-41
Van Assche 2015	Van Assche G., Manguso F., Zibellini M. i in., <i>Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. Am J Gastroenterol</i> . 2015, 110 (5): 708- 15.
WGO 2009	Bernstein C., Fried M., Krabshuis J i in., <i>Inflammatory bowel disease: a global perspective, June 2009, http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf</i>
Analiza ekonomiczna	
Jess 2012	T. Jess, Ch. Rungoe, L. Peyrin-Biroulet, <i>Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies, Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2012;10:639–645.
Krzesiek 2002	E. Krzesiek, <i>Postępy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit, Nowa Pediatria</i> 3/2002, s. 179-184.

13. Załączniki

- Zał. 1. [redacted] : Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2015
- Zał. 2. [redacted] : Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2015
- Zał. 3. [redacted] Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2015;
- Zał. 4. [redacted] Cortiment MMX (Budezonid) w indukcji remisji u dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2015.
- Zał. 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla budezonidu we wskazaniu WZJG.

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2015.08.17)

Search	Query	Items found
#7	Search (((Cortiment OR budesonide OR uceris))) AND ((((((gravis OR ulcerative OR ulcerosa))) AND ((colitis OR proctocolitis)))) OR UC	204
#6	Search (Cortiment OR budesonide OR uceris)	4955
#5	Search ((((((gravis OR ulcerative OR ulcerosa))) AND ((colitis OR proctocolitis)))) OR UC	52131
#4	Search UC	21392
#3	Search (((gravis OR ulcerative OR ulcerosa))) AND ((colitis OR proctocolitis))	38364
#2	Search (gravis OR ulcerative OR ulcerosa)	202547
#1	Search (colitis OR proctocolitis)	59992

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2015.08.17)

# ▲	Searches	Results
1	(colitis or proctocolitis).ti,ot,ab,kw.	60716

2	(gravis or ulcerative or ulcerosa).ti,ot,ab,kw.	53432
3	1 and 2	36507
4	UC.ti,ot,ab,kw.	21477
5	3 or 4	44026
6	(Cortiment or budesonide or uceris).ti,ot,ab,kw.	5918
7	5 and 6	307

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2015.08.17)

ID	Search	Hits
#1	colitis or proctocolitis (Word variations have been searched)	2550
#2	gravis or ulcerative or ulcerosa (Word variations have been searched)	2608
#3	#1 and #2	1942
#4	UC (Word variations have been searched)	2042
#5	#3 or #4	3418
#6	Cortiment or budesonide or uceris (Word variations have been searched)	3376
#7	#5 and #6	86