



Warszawa, dnia 3 września 2015 r.

Pan
Wojciech Matuszewicz
Prezes
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa

W związku z przesłaniem przy piśmie znak AOTMiT-OT-4350-18/ET/2015 analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4350-18/2015 w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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 grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające", w imieniu wnioskodawcy, informuję, co następuje.

Na wstępie należy wskazać, że przekazana analiza w sposób znikomy uwzględnia stanowiska ekspertów, wydane w niniejszej sprawie. Dlatego też zwracam się z prośbą o przekazanie członkom Rady Przejrzystości zarówno wypełnionych ankiet, załączonych do analizy HTA, jak również ankiet zawierających odpowiedzi na pytania przesłane przez AOTMiT do ekspertów, tak aby członkowie mogli zapoznać się z całością materiału przed posiedzeniem Rady Przejrzystości.

Dodatkowo chciałbym podkreślić, że przeprowadzone dotychczas badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu MMX[®] oraz komparatorów (prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu) nie pozwalają na porównanie tych interwencji i wyciągnięcie wniosków, ze względu na zastosowanie w nich zróżnicowanych definicji remisji. Dlatego też, w myśl zasady „*best available evidence*” („najlepsze dostępne dowody”) konieczne było wnioskowanie na podstawie dowodów o mniejszej wiarygodności, jednakże mających swoje miejsce w klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT (kategoria V – opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów) i w hierarchii dowodów naukowych przedstawianych w wielu podręcznikach i

publikacjach. Zgodnie ze wszelkimi zasadami EBM (ang. *evidence based medicine* – medycyna oparta na dowodach) i oceny technologii medycznych, wnioskowanie na podstawie doniesień naukowych, nawet tych o niższej wiarygodności, jest znacznie lepszą opcją niż podejmowanie decyzji nie uwzględniających żadnych danych.

Ekspertki kliniczni z dziedziny gastroenterologii, posiadający zaawansowaną wiedzę na temat leczenia chorób zapalnych jelita i wieloletnie doświadczenie kliniczne w ich leczeniu z zastosowaniem różnych substancji czynnych mają możliwość oceny bądź oszacowania efektów zdrowotnych, jakie może przynieść terapia budezonidem MMX[®]. Brak uwzględnienia tej wiedzy w sytuacji braku adekwatnych badań klinicznych stanowiłoby poważny błąd.

Zgodnie z wytycznymi, zarówno budezonid MMX[®] jak i ogólnodziałające leki steroidowe w przypadku indukcji remisji powinny być stosowane krótkotrwale, tj. przez ok. 8 tygodni czyli do uzyskania zamierzonej odpowiedzi na leczenie. Wiadomo jednak, na co szczególną uwagę zwracali eksperci kliniczni, że ogólnodziałające leki steroidowe są lekami silnie działającymi i obciążonymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Jest to fakt powszechnie znany, opisywany w większości opracowań naukowych dotyczących tej grupy leków i potwierdzony w praktyce klinicznej. Stosowanie ogólnoustrojowych leków steroidowych przez wiele, często kilkadziesiąt lat, nawet w sposób nieciągły (jedynie w okresie rzutu choroby), powoduje trwałe i poważne uszczerbki na zdrowiu. Każda przyjmowana dawka leku steroidowego wpływa na organizm i pomimo przerwania terapii i zaprzestania przyjmowania leku w związku z osiągnięciem remisji, niektóre efekty tego wpływu nie cofają się. Przykładem jest zaćma, która po pojawieniu się w wyniku przyjmowania leków steroidowych nie cofa się po ich odstawieniu, a przy kolejnych okresach stosowania tych leków może się jedynie pogłębiać. Prawdopodobnie z tej przyczyny w Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczących postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego podano, że nie zaleca się wielokrotnego powtarzania steroidoterapii lekami o działaniu ogólnym. Refundacja budezonidu MMX[®] mogłaby spowodować zmianę praktyki klinicznej z racji na niebudzący najmniejszych zastrzeżeń profil bezpieczeństwa leku Cortiment[®]. Podkreślenia wymaga również fakt, że w analizie klinicznej nie zostały wzięte pod uwagę najnowsze rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego. W lipcu 2015 została opublikowana aktualizacja Wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii (2013), a dotyczących postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG). Wytyczne opisują lek budezonid MMX jako skuteczny w indukcji remisji u

pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których nie uzyskano remisji po zastosowaniu mesalazyny lub sulfasalazyny lub, u których stwierdzono nietolerancję preparatów 5-ASA. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa należy rozważyć stosowanie budezonidu MMX jako steroidu pierwszego wyboru.

Zgodnie z ww. wytycznymi zaleca się włączanie leku w przypadku wskazań do steroidoterapii przed innymi preparatami z tej grupy o działaniu układowym. Należy podkreślić, że obecnie nie są dostępne preparaty budezonidu, które pozwalają na leczenie zmian w całym jelicie grubym (wytyczne w załączeniu).

[http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przegląd Gastroenterologiczny Gastroenterology Review-41](http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przegląd_Gastroenterologiczny_Gastroenterology_Review-41)

To, że budezonid MMX[®] jest lekiem o dużo bardziej korzystnym profilu bezpieczeństwa, nie tylko w aspekcie kilkutygodniowego stosowania w indukcji remisji, ale także w perspektywie całego okresu trwania choroby u pacjenta, jest faktem znanym i oczywistym dla lekarzy. Z punktu widzenia oceny technologii medycznej konieczne jest uwzględnienie tego faktu. Natomiast oszacowanie dokładnych danych liczbowych, odzwierciedlających faktyczną przewagę budezonidu MMX[®] w tym długim horyzoncie czasowym jest rzeczą niezwykle trudną. Konieczne do tego jest przyjęcie pewnych założeń. Wyjście od biodostępności jest najbardziej logicznym rozwiązaniem, gdyż to właśnie niska biodostępność budezonidu powoduje, że profil bezpieczeństwa jest tak korzystny. W wyniku odpowiednich kalkulacji otrzymano pewną liczbę, stanowiącą współczynnik, przez jaki można dzielić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania steroidów ogólnodziałających. Nawet jeśli współczynnik ten jest oszacowany z ograniczoną pewnością, jest to lepszy sposób na ocenę profilu bezpieczeństwa niż pominięcie w ogóle aspektu poważnych działań niepożądanych, które pojawiają się u pacjentów leczonych steroidami przez wiele lat. Wartość współczynnika można bowiem testować, sprawdzając jak zmieniłyby się wyniki gdyby był on wyższy lub niższy, dając w ten sposób szerszy obraz dla wnioskowania. Wyniki modelu ekonomicznego przedłożonego przez Wnioskodawcę Agencji wskazują, że nawet niewielka różnica w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych będąca skutkiem niższej biodostępności budezonidu powoduje, że w dłuższym, maksymalnie dożywotnym, horyzoncie czasowym terapia tym lekiem w omawianym wskazaniu jest tańsza i znacząco bardziej opłacalna w odniesieniu do efektów zdrowotnych od steroidoterapii.

Podobnie należy rozumować w przypadku oszacowań ryzyka wystąpienia danego działania niepożądanego. Warto zauważyć, że w badaniach uwzględnionych w ocenie długoterminowego bezpieczeństwa ogólnoustrojowych leków steroidowych chorzy stosowali te leki w ramach różnych schematów: z przerywaniem terapii lub bez. W niektórych z nich określono czas trwania terapii lekami steroidowymi, który był znacznie krótszy niż całkowity czas trwania choroby. Zatem, można uznać, że oszacowane na ich podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia osteoporozy, jaskry, zaćmy, nadciśnienia czy cukrzycy w dużej mierze odpowiadają praktyce klinicznej, na co bardzo często zwracają uwagę klinicyści zajmujący się stosowaniem leków steroidowych.

Najważniejsze jest to, że nieuwzględnienie stosowania tych leków w horyzoncie dożywoć i ich oczywistego wpływu na występowanie poważnych działań niepożądanych byłoby niezgodne z rzeczywistym stanem rzeczy, a model ekonomiczny z definicji powinien obrazować rzeczywistość. Model ten zakłada jednakową skuteczność wnioskowanej terapii i komparatora (ogólnodziałających leków steroidowych), przez co uwzględniono w nim jedynie różniące stany choroby, nie istniała potrzeba uwzględnienia prawdopodobieństwa progresji do postaci ciężkiej (jednakowego w obu ramionach). Ponieważ leki steroidowe są jedyną opcją terapeutyczną dla chorych w analizowanym wskazaniu, nie uwzględniono również prawdopodobieństwa zaprzestania terapii lekami steroidowymi na rzecz innego leczenia. Wszystkie te założenia były konsultowane z ekspertami klinicznymi, którzy zwrócili uwagę na fakt, iż WZJG nie jest chorobą stale i jednoznacznie postępującą, a jej przebieg jest wysoce zindywidualizowany, stąd stworzenie modelu zakładającego jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego wydaje się być zasadne. Warto również zauważyć, że obie technologie medyczne (analizowana i komparator) wpływają na osiągnięcie remisji choroby. Jednak według opinii ekspertów klinicznych oraz zgodnie z literaturą uzyskanie remisji nie wpływa na to, jak choroba będzie przebiegać w przyszłości. Przebieg WZJG może być różny u każdego pacjenta, a więc należało zbudować taki model, który umożliwi jak najpełniejsze porównanie obu technologii. Zatem nawet znaczne skrócenie horyzontu czasowego analizy nie przekłada się na ogólne wnioski z niej płynące.

Z punktu widzenia praktyki klinicznej i dobra pacjentów, refundacja budezonidu MMX[®] znacząco polepszyłaby jakość ich życia, a dzięki uniknięciu odległych powikłań, powodowała oszczędność dla systemu ochrony zdrowia. Dlatego też, należy dłożyć wszelkich starań, by ocenić lek na podstawie dostępnych dowodów i w ten sposób zapewnić pacjentom możliwość leczenia skuteczną i bardzo bezpieczną opcją terapeutyczną.

Należy w tym miejscu przypomnieć, że agencje oceny technologii medycznych w podobnych do opisywanego przypadkach wydają pozytywne rekomendacje dotyczące

finansowania leku, pomimo ograniczonych dowodów na jego skuteczność i/lub bezpieczeństwo względem komparatorów, kierując się ugruntowaniem terapii w praktyce klinicznej i dobrem pacjentów. Często wydawane rekomendacje dotyczące finansowania leku odnoszą się, do sytuacji gdy istnieją tylko badania jednoramienne, a wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie względem komparatorów ma w dużej mierze charakter poglądowy i nie jest poparte opinią ekspertów klinicznych.

W przypadku przeprowadzonej oceny budezonidu MMX[®] dowody jasno wskazują na korzyści z terapii tym lekiem, co dodatkowo potwierdzają spójne i wyjątkowo jednoznaczne opinie klinicystów. Istnieje wśród nich zgoda, że w sytuacji finansowania budezonidu MMX[®] będą go stosować zamiast ogólnoustrojowo działających leków steroidowych. Ograniczone możliwości porównania wyników budezonidu MMX[®] i steroidów ogólnoustrojowych wynikają jedynie z faktu, że te drugie funkcjonują na rynku od dziesiątek lat, a metodyka badań na podstawie których zostały dopuszczone do obrotu oraz ocena efektów zdrowotnych była odmienna i dziś już praktycznie nieakceptowalna (brak lub trywialna randomizacja/pseudorandomizacja, brak zaślepienia, niejasna lub bardzo uproszczona definicja remisji i innych punktów końcowych). Co więcej, istnieje ogromna obawa, że prowadząc badania kliniczne dla steroidów o działaniu ogólnym, dziś wiele wskazań nie uzyskałoby rejestracji głównie z powodu ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, często ujawniających się w dłuższej perspektywie ich stosowania. Istotną i kluczową różnicą jaką prezentuje na tym tle budezonid MMX[®] jest bezsporny i niebudzący wątpliwości bardzo dobry profil bezpieczeństwa, na co, za każdym razem kiedy jest o tym mowa, zwracają uwagę klinicyści stosujący leki steroidowe w swojej praktyce klinicznej.

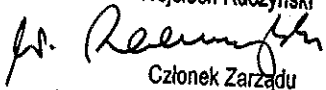
Dużą obawę budzi również sposób wyliczenia ceny progowej budezonidu MMX[®] przedstawiony przez Agencję w Analizie weryfikacyjnej. Porównano w nim jedynie całkowity koszt leczenia rzutu z wykorzystaniem budezonidu MMX[®] i leków steroidowych w kompletnym oderwaniu od kluczowego aspektu lepszego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX[®]. Zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie jest wyższy od ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną. Wyniki takiej kalkulacji wnioskodawcy, zobligowanej zapisami Rozporządzenia, przytoczono w rozdziale 4.5.2. Analizy weryfikacyjnej Agencji. Kalkulacja przedstawiona przez Agencję nie znajduje uzasadnienia w myśl przytoczonych regulacji. Podejście to jest niepokojącą próbą uniemożliwienia

stosowania budezonidu MMX[®] przez chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w Polsce i narażenia ich na niebezpieczeństwo spowodowane wystąpieniem u nich groźnych powikłań.

Przekazując powyższe, w załączeniu przedkładam również uwagi w sposób zgodny z zarządzeniem nr 28/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz opinię w sprawie leku sporządzoną przez konsultanta krajowego w dziedzinie farmakologii klinicznej (zwracam się z prośbą o przekazanie opinii członkom Rady Przejrzystości tak aby mogli się z nią zapoznać przed posiedzeniem Rady Przejrzystości).

Na koniec zwracam się z uprzejmą prośbą o opublikowanie treści niniejszego pisma razem z formularzem zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz o przekazanie jego treści członkom Rady Przejrzystości .

Z poważaniem

Wojciech Raczyński

Członek Zarządu
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Załączniki:

- 1) Wytyczne PTG,
- 2) Tabela z uwagami,
- 3) Opinia konsultanta krajowego w dziedzinie farmakologii klinicznej.