



Rekomendacja nr 173/2013

z dnia 9 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach:

leczenie chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego;

leczenie Choroby Leśniowskiego - Crohna

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Uceris (budesonide), we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita-grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, w sprawie wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide), we 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 tę samą substancję czynną o przedłużonym uwalnianiu, która może zapewnić dostęp do leczenia dla tej populacji chorych.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) tabletki 9 mg, we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita-grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna w trybie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn.zm.) w związku z art. 39 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.).

W korespondencji z dnia 1 października 2013 roku, pismem znak MZ-PLD-460-18536-59/AL/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) tabletki 9 mg, sprowadzanego zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz.1381 z późn. zm.).



Produkt leczniczy Uceris (budesonide), nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Agencja Oceny Technologii Medycznych uzyskała zgodę na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów (pismo z 4 grudnia 2013 r. znak MZ-PLD-460-18659-51/AL/13).

Problem zdrowotny

Zlecenie zbadania finansowania ze środków publicznych leku Uceris á 9 mg dotyczyło dwóch problemów zdrowotnych: choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Choroby nieswoistego zapalenie jelit, do których włączamy chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u niemal 20% chorych rozpoczyna się już w okresie dziecięcym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale, z często współtowarzyszącym osłabieniem i zmniejszeniem masy ciała. Zapadalność na tę chorobę wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat, a rozpoznanie oparte jest o stan kliniczny pacjenta, a także badania laboratoryjne, radiologiczne lub endoskopowe.

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów. Mogą nimi być stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg u młodszych pacjentów (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest pełnościenne, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Na świecie używa się nazwy „choroba Crohna” bez względu na lokalizację zmian. W Polsce używamy nazwy „choroba Leśniowskiego i Crohna” przede wszystkim w odniesieniu do zmian w jelicie cienkim.

ChLC, podobnie jak WZJG, występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok. Wydaje się, że ChLC występuje rzadziej niż WZJG. Chorują głównie osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

Choroba cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia, osłabienie, uczucie wyczerpania. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą zmiany okołoodbytnicze (przetoki). Choroba może rozpoczynać się w jamie ustnej. Chorobie Leśniowskiego-Crohna mogą towarzyszyć inne choroby o charakterze autoagresyjnym, np. stawowe (*arthritis*), oczne (*uveitis*), skórne (*erythema nodosum*). Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami.

Opis wnioskowanego świadczania

Rekomendacja dotyczy produktu leczniczego Uceris (budezonid) w postaci tabletek á 9 mg. Produkt ten nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski i jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz.1381).

Substancja czynna budesonid należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, Kortykosteroidy do stosowania miejscowego, Budesonid. DDD określone przez Światową Organizację Zdrowia równe jest 9 mg.

Zgodnie z odnalezioną na stronach amerykańskiej agencji rejestracji (FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), Charakterystyką Produktu Leczniczego Uceris (budesonid tabletki 9 mg) wskazaniem do jego stosowania jest indukcja remisji u pacjentów z aktywnym, łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Mechanizm działania określony w ChPL Uceris wskazuje, że budesonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne działanie przeciwzapalne. Preparat Uceris zawierający budesonid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, powleka się powłoką w celu ochrony substancji czynnej przed rozpuszczeniem w żołądku, otoczka opóźnia uwalnianie do czasu ekspozycji budesonidu w $\text{pH} \geq 7$ w jelicie cienkim. Podczas rozpadu powłoki, matryca rdzenia tabletki zapewnia przedłużone w czasie uwalnianie budesonidu.

Zalecana dawka ww. leku podczas indukcji remisji u dorosłych pacjentów z aktywnym, łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 9 mg (doustnie) raz na dobę, rano z jedzeniem lub bez jedzenia przez okres do 8 tygodni.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla leku Uceris (budesonid) tabletki 9 mg brak jest wskazania do jego stosowania w leczeniu (będącej przedmiotem niniejszej analizy) choroby Leśniowskiego-Crohna.

Alternatywna technologia medyczna

Chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego można leczyć przy pomocy: odpowiednio kalorycznej diety wraz z ustaloną podażą białek; diety polimerycznej i bezresztkowej, żywienia pozajelitowego. Ponadto wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby.

Dostępными i uznanymi w leczeniu lekami są: sulfasalazyna, mesalazyna, tradycyjne glikokortykosteroidy, a w cięższych przypadkach metronidazol oraz hydrokortyzon, które są finansowane ze środków publicznych ww. wskazaniach w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne są na receptę w aptece. Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką, gdy inne metody leczenia zawodzą.

Skuteczność kliniczna

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe, jak i badania pierwotne, dotyczące oceny klinicznej wskazanej substancji czynnej.

Obecnie stwierdza się korzystny efekty budesonidu á 9 mg w indukcji aktywnej remisji choroby Crohna, w szczególności gdy choroba ta zajmuje część krętniczo-okrężniczą jelit. Jego działanie jest jednak porównywalne do stosowanego już w chorobie konwencjonalnego kortykosteroidu, jakim jest prednizolon.

W chwili obecnej brakuje wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności budesonidu á 9 mg w utrzymaniu remisji choroby Crohna. Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań, które oceniałyby skuteczność budesonidu á 9 mg w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Odnalezione wyniki tych badań są niejednoznaczne. Niemniej jednak, nowe formuły budesonidu MMX wykazały efektywność w fazie początkowej przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

W charakterystyce produktu leczniczego Uceris (budesonide) do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych były: bóle głowy, nudności, ból brzucha, zmęczenie, uczucie wzdęcia, trądzik, infekcja dróg moczowych, bóle stawów i zaparcia, obniżony poziom kortyzolu we krwi.

Budesonid i inne glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym, mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych: hiperkortykizmu i zahamowania funkcji nadnerczy; objawów odstawienia

steroidów u pacjentów przechodzących z terapii glikokortykosteroidami; immunosupresji; zwiększonej podatności na ogólnoustrojowe działanie glikokortykosteroidów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie produktu leczniczego Uceris następuje zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie al. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia liczba wydanych zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Uceris (budezonid) wyniosła 6 w 2013 r., a odpowiadająca im kwota zgód na refundację równa była 76 050 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 18 rekomendacji klinicznych. Podczas wyszukiwania odnaleziono także jedne polskie wytyczne.

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wnioskować, że stosowanie budezonidu jest zalecaną metodą leczenia choroby Crohna obejmującej jelito kręte i/lub prawą część okrężnicy, o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Zalecana dawka budezonidu nie zawsze była w rekomendacjach przedstawiana, ale większość odnalezionych zaleceń wskazuje dawkę 9 mg, jako najbardziej skuteczną w początkowej fazie leczenia. W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego uwzględnia się terapię kortykosteroidami w przypadku, gdy inne terapie (np. aminosalicylanami) nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Prednizon jest wówczas uznany za bardziej skuteczny, choć budezonid charakteryzuje się wyższym profilem bezpieczeństwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Uceris bądź substancji budezonid dostępnej w pojedynczej dawce 9 mg.

Należy zaznaczyć, iż odnalezione rekomendacje kliniczne nie wymieniały nazw poszczególnych produktów handlowych. Ponadto, nie w każdej z odnalezionych rekomendacji klinicznych odnaleziono informacje dotyczące zalecanego schematu podawania dawki 9 mg budezonidu, tj. czy należy stosować dawkę jednorazowo w ciągu dnia, czy 3 dawki po 3 mg.

Podstawa prawna rekomendacji:

Rekomendacja nr 173/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide), we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 01.10.2013 r. (MZ-PLD-460-18536-59/AL/13), uzupełnionego pismem z dnia 4.12.2013 r. (MZ-PLD-460-18659-51/AL/13) o wyrażeniu zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, (ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów), na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), a także po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) tabletki á 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-36/2013 Uceris (budesonide) tabletki á 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, grudzień 2013 Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.