



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cortiment MMX (budezonid)

we wskazaniach:

Indukcja remisji:

- u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające
- u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.434.26.2017

Data ukończenia: 20.07.2017 r

Wykaz wybranych skrótów

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACA	American College of Gastroenterology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
BUD	budezonid
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CD	cena detaliczna
CDAI	wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego - Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index)
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CS	kortykosteroidy (ang. corticosteroids)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EEN	wyłączne żywienie dojelitowe (ang. exclusive enteral nutrition)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
GKS	glikokortykosteroidy
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	wlew dożylny/infuzja dożylna (łac. in venam)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQR	rozstęp ćwiartkowy/kwartylny/międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MMX	technologia przedłużonego uwalniania MMX (ang. multi-matrix system)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
p.o.	doustnie (łac. per os)
p.r.	doodbytniczo (łac. per rectum)
PO	poziom odpłatności
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PUCAI	wskaźnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RTG	radiografia

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UC	wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. ulcerative colitis)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WGO	World Gastroenterology Organisation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1. Wrzodzące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51).....	7
3.1.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50).....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje i wytyczne	20
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	20
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
7. Wskazanie dowodów naukowych	26
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	26
7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych.....	26
7.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	27
7.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy	27
7.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy	27
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
7.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
7.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	28
7.2.3. Komentarz Agencji.....	28
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
8.2. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	35
11. Załączniki.....	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2 Schemat selekcji badań.....	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2017-07-11
PLA.4604.526.2017.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Cortiment MMX, budesonidum, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991205966 we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.
- Indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające
- Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Cortiment MMX, budesonidum, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991205966

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające
- Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), pismem z dnia 7 lipca 2017 r. znak PLA.4604.526.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 11.07.2017 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2016 poz. 2142) dla leku:

- Cortiment MMX, budesonidum, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991205966

stosowanego w:

- Indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,
- Indukcji remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej oraz dwóch ekspertów w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej. Otrzymano trzy opinie, które przedstawiono w rozdziale 5.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, opinii ekspertów klinicznych oraz oszacowania wydatków płatnika publicznego.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51)

Definicja

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

Etiologia i patogenez

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna (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).

Rozpoznanie choroby

WZJG stwierdza się na podstawie obrazu endoskopowego jelita grubego oraz wyniku badania histologicznego wycinka błony śluzowej.

W celu oceny aktywności oraz monitorowania choroby u dzieci stosuje się wskaźnik PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index). Opiera się ona na ocenie takich objawów jak ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, liczba i konsystencja stolców, stolce oddawane w nocy oraz poziom aktywności pacjenta. Wartości punktowe dla poszczególnych objawów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Pediatriczny wskaźnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego PUCAI¹

Objawy		Ocena
Bóle brzucha	brak bólu	0
	ból, który może być ignorowany	5
	ból, który nie może być ignorowany	10
Krwawienie z odbytnicy	brak	0

¹ Na podstawie pracy doktorskiej „Ocena stężenia wybranych pierwiastków śladowych i metali ciężkich u dzieci z nowo rozpoznaną nieswoistą zapalną chorobą jelit” A. Stochel-Gaudyn, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Zakład Chemii Analitycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

	Objawy	Ocena
	niewielka ilość, mniej niż w 50% stolców	10
	niewielka ilość, w więcej niż w 50% stolców	20
	duża ilość krwi w ponad 50% stolców	30
Konsystencja stolców	uformowany	0
	częściowo uformowany	5
	całkowicie nieuformowany	10
Liczba stolców na dobę	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Oddawanie stolca w nocy (jakikolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia)	tak	0
	nie	10
Poziom aktywności	nieograniczona aktywność	0
	sporadyczne ograniczenie aktywności	5
	poważne ograniczenie aktywności	10

Wynik powyżej 65 punktów świadczy o ciężkiej postaci choroby, zakres 35-64 świadczy o stanie umiarkowanym, natomiast zakres 10-34 wskazuje na postać łagodną. W przypadku wyniku poniżej 10 punktów stwierdza się nieaktywną postać choroby.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

WZJG jest chorobą przewlekłą z fazami zaostrzenia i remisji. Najczęściej występują biegunki z domieszką krwi i/lub śluzu oraz niecharakterystyczne bóle brzucha. W badaniu RTG kontrastowym w zaawansowanej chorobie stwierdza się usztywnienie i zwężenie jelita oraz zanik haustracji (rurowaty wygląd okrężnicy). Ostra faza WZJG charakteryzuje się występowaniem owrzodzeń nieregularnego kształtu, pokrytych włóknikiem, ropą i śluzem, wykrywanych podczas badania endoskopowego.

W przebiegu choroby może wystąpić zapalenie stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, piodermia zgorzeliowa i niedożywienie. U dzieci obserwuje się także zahamowanie wzrostu i opóźnienie dojrzewania płciowego, jednak rzadziej niż w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Częstsze są natomiast zmiany w wątrobie: przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Do najczęstszych powikłań zalicza się polipowatość zapalną (ok. 13% pacjentów). Potencjalnie śmiertelnym powikłaniem jest ostre rozdęcie okrężnicy występujące u ok. 3% chorych. U pacjentów ze zmianami na całej długości jelita grubego zapadalność na gruczolakoraka wynosi 1-2% rocznie po 7-8 latach choroby, w związku z czym po takim okresie zaleca się wykonanie badań przesiewowych (kolonoskopia z pobraniem wycinków) w kierunku raka. W przypadku utrzymującej się metaplastji, aneuploidii lub dysplazji zaleca się przeprowadzenie kolektomii.

Umieralność wśród chorych na WZJG jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej, z kolei rokowanie co do całkowitego wyleczenia, bez przeprowadzenia proktokolektomii, jest niepomyślne.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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 1,5-10,0/100 000 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. Zdecydowanie częściej stwierdza się chorobę w populacji rasy białej oraz Żydów w porównaniu z innymi grupami etnicznymi, żyjącymi w tych samych warunkach. W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania u kobiet i mężczyzn. 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 rozpoznawanych może być około 700 przypadków zachorowań.

Dostępne dane wskazują, iż poza pierwszym rokiem trwania choroby, ok. 90% chorych jest zdolnych do pracy, jednak WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.

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).

U pacjentów pediatrycznych leczenie obejmuje indukcję remisji oraz leczenie podtrzymujące. Istotnym elementem jest wyrównanie niedoborów żywieniowych. W celu leczenia nawrotów choroby stosuje się diety płynne, elementarne bądź żywienie pozajelitowe, co sprzyja zachowaniu liniowego tempa wzrostu i rozwoju płciowego.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

- preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA – mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby;
- 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 przeciwciało 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.

Źródło opisu: Analiza weryfikacyjna CortimentMMX: AOTMiT-OT-4350-18/2015; Szczeklik 2015; Hay 2011; Kubicka 2008

3.1.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)

Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o nieznannej etiologii.

Definiuje się ją jako przewlekły, zazwyczaj ziarniniakowy proces zapalny, który może dotyczyć każdego z odcinków przewodu pokarmowego – od jamy ustnej do odbytu. Występujące zmiany mają charakter odcinkowy

(tj. między fragmentami układu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

Etiologia i patogenez

Dokładna etiopatogeneza choroby nie jest znana. Zachorowanie może zależeć od mutacji genu białka NOD2 (znanego także jako CARD15) zlokalizowanego na 16-tym chromosomie, który odpowiada za regulację aktywacji makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Obecność mutacji zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna 20-40 krotnie. Do innych czynników ryzyka należy także palenie papierosów.

Rozpoznanie choroby

ChLC stwierdza się poprzez endoskopowe, radiologiczne i histologiczne potwierdzenie odcinkowych zmian zapalnych występujących najczęściej na całej grubości ściany przewodu pokarmowego, często w charakterze zapalenia ziarniniakowego. Kryteria rozpoznania nie są ścisłe, a przede wszystkim nie zawsze pozwalają na odróżnienie ChLC jelita grubego od WZJG; u ~10% chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego.

W celu oceny aktywności oraz monitorowania choroby stosuje się wskaźnik CDAI (Crohn's Disease Activity Index). W skali CDAI ocena aktywności choroby została oparta na następujących parametrach: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych, potrzeba zażywania środków przeciwbólowych, obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu oraz masa ciała. Ocena aktywności choroby w praktyce klinicznej jest trudna, ze względu na zróżnicowanie objawów, które nie zawsze są skorelowane ze stanem ogólnym pacjenta, wynikami badań laboratoryjnych i obrazem endoskopowym.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

W obrazie klinicznym ChLC dominujące są objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowej homeostazy. Do objawów nieswoistych, ogólnych zaliczamy: osłabienie, gorączkę i zmniejszenie masy ciała. Objawy miejscowe zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej zajęty jest końcowy odcinek jelita krętego (ok. 40-50% chorych) lub zarówno jelito cienkie, jak i grube (ok. 30-40%). Zajęcie wyłącznie jelita grubego dotyczy ok. 20% chorych. Do znacznie rzadszych zalicza się zajęcie: bliższego odcinka jelita cienkiego, górnego odcinka przewodu pokarmowego lub wyrostka robaczkowego. Proces zapalny zostaje zainicjowany w błonie śluzowej, następnie obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do ich zniszczenia i włóknienia, co z kolei powoduje powstanie przetok i zwężeń.

Do najczęstszych powikłań, występujących u ok. 30-40% pacjentów, zalicza się samoistne tworzenie się przetok zewnętrznych lub wewnętrznych, pojedynczych lub mnogich. Mogą wystąpić także otorbione ropnie międzypętlowe, znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności, ostra niedrożność jelit, masywny krwotok czy też wolna perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej. Do powikłań pozajelitowych należą: kamica żółciowa, palce pałeczkowate i kamica moczowa. Szacuje się, iż w okresie trwania choroby wynoszącym 10 lat, ok. 60% chorych jest poddawanych ≥ 1 operacji z powodu powikłań.

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. U wielu chorych udaje się uzyskać jedynie czasową remisję, a co najmniej połowa pacjentów z ChLC w ciągu życia musi być operowana. Zwykle wyniki operacji nie są zadowalające, co powoduje konieczność jej powtórzenia (co drugi chory wymaga ponownego zabiegu). W chorobie jelita cienkiego częstość nawrotów jest wysoka i dotyka nawet 70% chorych. W przypadku ChLC jelita grubego rokowania pooperacyjne oceniane są jako lepsze, pomimo występowania nawet po zabiegu proktokolektomii wznowy w jelicie krętym u ok. 7-10% chorych.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000 osób rocznie. Głównie chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. U około 15% chorych choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym. ChLC ma przebieg przewlekły, wieloletni, przy czym charakterystyczne są fazy remisji i zaostrzeń. Bardzo często objawy występują stale powodując znaczne inwalidztwo. Istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia pacjenta jest niedożywienie, gdyż jelito objęte stanem zapalnym gorzej wchłania składniki pokarmowe, a to z kolei przekłada się na obniżoną odporność organizmu.

Leczenie

Ze względu na nieznaną etiologię choroby Leśniowskiego-Crohna, nie ma leczenia przyczynowego. U większości chorych postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze obejmujące farmakoterapię (podstawowe grupy leków stosowane w ChLC to pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy,

leki immunosupresyjne, leki biologiczne), uzupełnianie niedoborów pokarmowych oraz wsparcie psychologiczne. W przypadku nieskuteczności farmakoterapii wskazane jest leczenie chirurgiczne. Wybór sposobu leczenia musi być zindywidualizowany i zależny przede wszystkim od lokalizacji zmian, aktywności choroby oraz występowania powikłań i reakcji na wcześniej stosowane leczenie.

Źródło opisu: Analiza weryfikacyjna Modulen IBD: OT.4350.4.2016; Szczeklik 2015; Hay 2011; Kubicka 2008

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W Polsce nie są prowadzone kompleksowe badania epidemiologiczne w zakresie nieswoistych chorób zapalnych jelit, w związku z czym dokładne oszacowanie liczby chorych jest ograniczone.

W krajowym rejestrze choroby Leśniowskiego-Crohna zarejestrowanych jest obecnie 6296 osób (stan na 17.07.2017) w 95 ośrodkach. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi oraz oszacowaniami Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” obecnie w Polsce może być ok. 10-15 tys. chorych na ChLC, z czego część nie jest zdiagnozowana. Dodatkowo Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna z 2012 r. wskazują na liczbę 15 tys. chorych z zastrzeżeniem, iż liczba ta może być zaniżona. Szacuje się, że zajęcie wyłącznie jelita grubego dotyczy ok. 20% chorych (rozdział 3.1.2), czyli co najmniej 3 000 osób w Polsce. Oszacowania ekspertów w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, do których zwróciła się Agencja w toku prac nad niniejszym raportem, są zbieżne i wskazują na liczebność populacji docelowej, tj. chorych na ChLC z zajęciem jelita grubego, wynoszącą ok. 2000-2500 chorych.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej*

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	2000-2500	100-120	W czasie trwania choroby raz lub kilkakrotnie min. 40-60%
dr hab. Aleksandra Banaszekiewicz Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM	2000-2500	100-120	W czasie trwania choroby raz lub kilkakrotnie min. 40-60%

* eksperci podali jednakowe oszacowania dla obu ocenianych wskazań

Liczebność populacji pediatrycznej z WZJG oszacowano na podstawie danych przedstawionych w raportach Agencji nr AOTMiT-OT-4350-18/2015 (*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*) oraz nr AOTMiT-OT-4351-47/2015 (*Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymb) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla populacji pediatrycznej*). W pierwszym z nich oszacowania oparto na danych epidemiologicznych i danych z piśmiennictwa, z których wynika, iż liczba pacjentów pediatrycznych z WZJG stanowi ok. 3000 – 4300 osób, aczkolwiek dane te mogą być zawyżone. Z kolei w drugim raporcie oszacowania oparto na danych NFZ za lata 2012-2015, z których wynika, iż liczba chorych w 2014 r. wyniosła ponad 1900 osób (dane z 2015 r. są niepełne), a tendencja jest wzrostowa. W związku z powyższym należy założyć, że w chwili obecnej liczebność wskazanej populacji przekracza 2000 chorych. Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję, liczebność ta wynosi, tak jak w przypadku ChLC, ok. 2000-2500 osób, co pokrywa się z opisanymi wcześniej danymi NFZ, w związku z czym powyższe wartości uznano za najbardziej wiarygodne. Dodatkowo eksperci wskazują, że odsetek chorych dzieci, które mogą skorzystać z leczenia wynosi 40-60%.

Na podstawie powyższych danych liczebność populacji docelowej, tj. dla obu wskazań, oszacowano na poziomie 4380 chorych, co wynika z uwzględnienia podanych przez ekspertów maksymalnych odsetków chorych mogących poddać się leczeniu w maksymalnej liczebności populacji. Szczegóły obliczeń zostały przedstawione w rozdz. 8.2.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie –kod EAN	Cortiment MMX, budesonidum, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991205966
Kod ATC	A07E A06
Substancja czynna	budesonidum
Wskazanie zarejestrowane	Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> Indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania leku w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie jest w pełni poznany. Budezonid hamuje wiele procesów związanych ze stanem zapalnym, m.in. wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym, ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna i nabłonka, a także hamuje czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i ma mniejszy wpływ na wskaźniki stanu zapalnego. Dane z badań wskazują, iż mechanizm działania leku Cortiment MMX opiera się na działaniu miejscowym w jelitach.
Dopuszczenie do obrotu	23.01.2015 r.

Źródło: ChPL CortimentMMX

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cortiment MMX produkowane są także opakowania zawierające 10, 20, 50, 60 lub 80 tabletek, jednakże zgodnie z danymi URPLiB zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu nr 22268, w Polsce dostępne jest jedynie opakowanie zawierające 30 tabletek.

W Stanach Zjednoczonych odpowiednikiem leku Cortiment MMX jest lek Uceris, podmiot odpowiedzialny Santarus, Inc. (Uceris nie znajduje się w obrocie w Polsce).

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203634_uceris_toc.cfm

Komentarz Agencji

Jednym ze wskazań pozarejestrycyjnych podanych w zleceniu MZ jest stosowanie wnioskowanego leku w ramach indukcji remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów pediatrycznych. Należy zwrócić uwagę na zapis w ChPL, w którym stwierdzono, iż nie przeprowadzono badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Cortiment MMX u dzieci i młodzieży, w związku z czym nie zaleca się stosowania leku we wskazanej powyżej populacji. Należy także podkreślić, iż mechanizm działania wnioskowanej technologii medycznej opiera się na przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej, co oznacza brak możliwości dzielenia, czy też rozdrabniania tabletki, wobec powyższego dawkowanie leku w populacji pediatrycznej byłoby takie samo jak u dorosłych.

W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna stosuje się także inne leki doustne zawierające budezonid o przedłużonym uwalnianiu: Entocort oraz Budenofalk, aczkolwiek tylko w przypadku objęcia przez chorobę jelita krętego i (lub) okrężnicy. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r., Budenofalk nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast Entocort refundowany jest we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oraz pozarejestrycyjnym, tj. w leczeniu postaci jelitowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz mikroskopowego zapalenia jelit. Zgodnie z odnalezionym dokumentem NICE z 2015 r. (*Ulcerative colitis: budesonide multimatrix (Cortiment)*) oraz raportem Australian Government – Department of Health z 2016 r. (*Australian Public Assessment Report for budesonide*) produkt leczniczy Cortiment MMX różni się od pozostałych leków doustnych zawierających budezonid. Dzięki specjalnej budowie osłonki tabletki oraz technologii przedłużonego uwalniania w systemie Multimatrix, Cortiment MMX rozpuszcza się w pH>7, a więc w takim, jakie występuje w jelicie grubym, natomiast Entocort oraz Budenofalk

rozpuszczają się w pH=5,5, a więc jeszcze przed zgięciem wątrobowym (część okrężnicy dzielący ją na dwie części: wstępującą i zstępującą). W leczeniu ChLC z zajęciem jelita grubego istotne jest miejsce aktywacji substancji czynnej, dlatego też produkty lecznicze Entocort oraz Budenofalk nie zostały uwzględnione w niniejszej ocenie.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniany w niniejszym raporcie produkt leczniczy Cortiment MMX zawierający substancję czynną *budesonide* był wcześniej przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit (w 2016 r.). Produkt uzyskał wówczas pozytywną opinię Rady Przejrzystości. Cortiment MMX był oceniany również w 2015 r. we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Szczegóły stanowisk przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dokument	Opinia Rady Przejrzystości/Rekomendacja Prezesa
Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku	
Przedmiot oceny	Cortiment (budesonidum), we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit.
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leku Cortiment (budesonidum) we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit.</i>
Uzasadnienie	<i>Zgodnie z wynikami badań retrospektywnych i opiniami ekspertów oraz dostępnymi rekomendacjami, leczenie immunosupresyjne jelitowej postaci GVHD należy rozpoczynać od podania budesonidu. Nie udowodniono wprawdzie skuteczności leku w ostrej postaci jelitowej GVHD w jedynym prospektywnym RCT z placebo, ale badanie to przerwano z powodu zbyt powolnej rekrutacji kolejnych pacjentów (Schmelz 2014). Skuteczność leku w przewlekłej postaci GVHD opisano w serii przypadków. Obecnie w GVHD nie ma skutecznej alternatywy dla budesonidu, o udokumentowanej skuteczności klinicznej. Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii, nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych, wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Stosowanie budesonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest obecnie postępowaniem z wyboru, a efektywność tej technologii jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną, zarówno w odniesieniu do kolagenowego, jak i limfocytowego zapalenia jelit. Metaanalizy badań wykazały większą skuteczność budesonidu niż mesalazyny i prednizonu. Lek uznawany jest przez ekspertów za najskuteczniejszy w rozpatrywanym wskazaniu.</i>
Opinia Rady Przejrzystości nr 121/2015 z dnia 4 września 2015 r.	
Przedmiot oceny	Cortiment MMX (budesonid), we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cortiment MMX (budesonid), 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 ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</i>
Uzasadnienie	<i>Budesonid jest opracowanym pod koniec lat 1980-tych kortykosteroidem 6 generacji, szeroko stosowanym w astmie w postaci aerozolu dopłucznego oraz w postaci tabletek dojelitowych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Lek Cortiment MMX, podawana doustnie postać farmaceutyczna budesonidu o spowolnionym uwalnianiu w jelicie grubym, został zarejestrowany w Unii Europejskiej w styczniu b.r. procedurą wzajemnego uznania ze wskazaniami, jak w ocenianym wniosku. Wyniki badań klinicznych przedstawione przy rejestracji wykazały znaczną skuteczność przy braku objawów niepożądanych charakterystycznych dla kortykosteroidów działających układowo. Jest to zapewne konsekwencją przemiany po pierwszym przejściu przez krążenie wrotne prawie 90% dawki budesonidu podanego w postaci leku Cortiment MMX do nieaktywnych, nietoksycznych metabolitów. Stosowanie leku Cortiment MMX stanowi więc będzie znaczący postęp w leczeniu łagodnej do umiarkowanej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</i>

Dokument	Opinia Rady Przejrzystości/Rekomendacja Prezesa
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.	
Przedmiot oceny	Uceris* (budesonide) tabletki 9 mg, we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna</i>
Uzasadnienie	<i>Dostępny jest produkt leczniczy Entocort, zawierający tę samą substancję czynną o przedłużonym uwalnianiu, który może zapewnić dostępność do leczenia dla tej grupy chorych.</i>
Rekomendacja nr 71/2015 z dnia 8 września 2015 r.	
Przedmiot oceny	Cortiment MMX, budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.
Treść stanowiska	<i>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cortiment MMX, budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909991205966; we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, pod warunkiem obniżenia ceny.</i>
Uzasadnienie	<p><i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii wskazuje, że leczenie budezonidem o przedłużonym uwalnianiu jest terapią o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu, ale ze względu na nieprzedstawienie porównania względem alternatywnych opcji terapeutycznych finansowanych w przedmiotowym wskazaniu, trudno wnioskować o sile interwencji względem leków dotychczas refundowanych w ocenianym wskazaniu.</i></p> <p><i>Profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii uzasadniają wyniki badań klinicznych przedstawione przy rejestracji, które wskazały dostępność ogólnoustrojową na poziomie 10%, co jest zapewne konsekwencją przemiany po pierwszym przejściu przez krążenie wrotne prawie 90% dawki budezonidu podanego w postaci leku Cortiment MMX do nieaktywnych, nietoksycznych metabolitów.</i></p> <p><i>Ze względu na ograniczenia analizy ekonomicznej (brak dowodów innych, niż opinie ekspertów o różnicach w efektywności klinicznej między budezonidem a obecnie refundowanym leczeniem, krótki czas obserwacji w przedstawionych badaniach), wyniki analizy ekonomicznej wskazujące na kosztową efektywność ocenianej terapii są obciążone wysoką niepewnością oszacowań.</i></p> <p><i>Natomiast założenia dotyczące wyższego niż zalecane w wytycznych dawkowania alternatywnych technologii medycznych, brak uwzględnienia w analizie populacji pacjentów stosujących budezonid o przedłużonym uwalnianiu poza refundacją, brak scenariusza uwzględniającego zużycie wyłącznie na danych epidemiologicznych wskazują, że wyniki analizy wpływu na budżet mogą być zaniżone. Obliczenia własne wskazują, że można spodziewać się wyższych niż prognozowane wydatków z tytułu refundacji.</i></p> <p><i>Ze względu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwiększające niepewność oszacowań, użyteczność przedstawionych w procesie oceny wnioskowanej technologii medycznej opracowań należy uznać za niską.</i></p> <p><i>Przedstawiony instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii ze środków publicznych, ale wobec licznych wątpliwości co do wielkości docelowego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, ważne jest proponowanie dalszych rozwiązań finansowych.</i></p>
Rekomendacja nr 173/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.	
Przedmiot oceny	Uceris* (budesonide), we wskazaniach: leczenie chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna
Treść stanowiska	<i>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.</i>
Uzasadnienie	<i>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.</i>

[Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> ww.aotm (dostęp: 14.07.2017 r.)]

* Uceris – odpowiednik produktu leczniczego Cortiment MMX, dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych (rozdział 4.1)

Komentarz Agencji

Odnosząc się do negatywnej rekomendacji Prezesa nr 173/2013 w sprawie wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Uceris (amerykańskiego odpowiednika wnioskowanej technologii medycznej), której uzasadnieniem była obecność w Polsce leku Entocort (budezonid) stosowanego w leczeniu ChLC oraz WZJG, należy podkreślić, iż wskazanie do stosowania leku było szersze niż w niniejszym raporcie. W analizowanym wskazaniu istotne jest działanie substancji aktywnej w jelicie grubym, natomiast Entocort uwalnia substancję czynną we wcześniejszym odcinku przewodu pokarmowego, co zostało omówione szerzej w rozdz. 4.1.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z algorytmem leczenia pacjentów pediatrycznych z WZJG wg europejskich wytycznych ECCO/ESPHGAN 2012 (Rys. 1) u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej aktywną postacią choroby w indukcji remisji w pierwszej linii leczenia stosuje się doustnie preparaty 5-ASA w maksymalnych dawkach, przy braku wystarczającej odpowiedzi dołącza się lewatywy i/lub probiotyki, a gdy odpowiedź w dalszym ciągu jest niewystarczająca – stosuje się **prednizon w skojarzeniu z 5-ASA**.

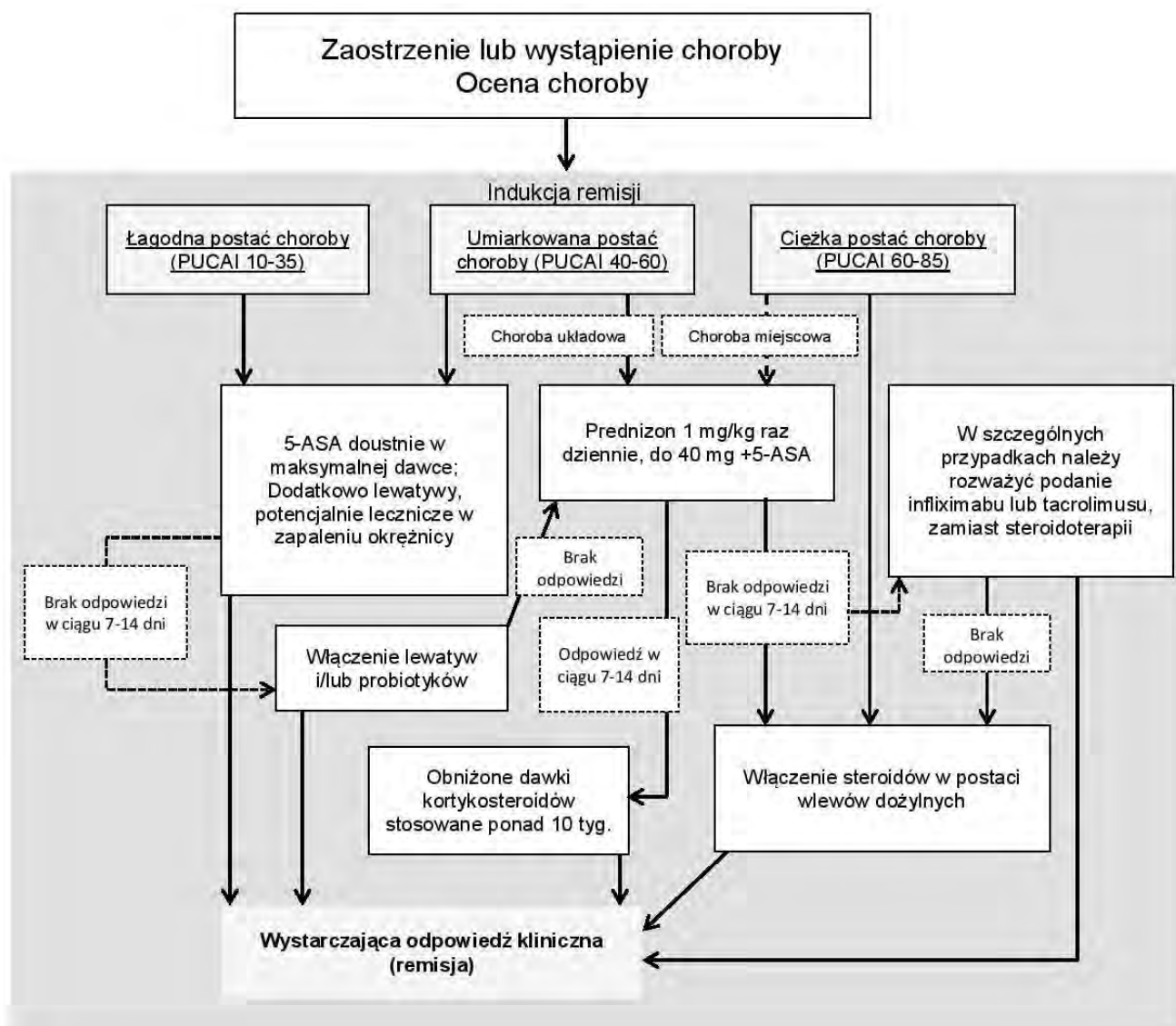
Zgodnie z algorytmem leczenia pacjentów pediatrycznych z ChLC wg europejskich wytycznych ECCO/ESPHGAN 2014 (Rys. 2), u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby w indukcji remisji w pierwszej linii leczenia stosuje się wyłączone żywienie dojelitowe (EEN), a jeśli jest ono nieskuteczne lub jeśli EEN nie jest tolerowane a choroba jest ciężka lub przebiega z **zajęciem jelita grubego** – w drugiej linii leczenia zaleca się **prednizon**. Algorytm nie przewiduje stosowania preparatów 5-ASA u pacjentów pediatrycznych z ChLC przebiegającą z zajęciem jelita grubego, stąd nie można na jego podstawie określić alternatywnych technologii we wskazaniu zawężonym do wskazania z pisma zlecającego MZ, tj. pacjentów z ChLC z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Odnalezione wytyczne dotyczące ChLC dla populacji ogólnej (bez wyodrębniania pacjentów pediatrycznych) lub dla populacji pacjentów dorosłych zalecają stosowanie kortykosteroidów lub 5-ASA. W wytycznych nie doprecyzowano sposobu leczenia pacjentów z ChLC z zajęciem jelita grubego w przypadku, gdy leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

W rozdziale 6.1 przedstawiono główne informacje z odnalezionych wytycznych klinicznych.

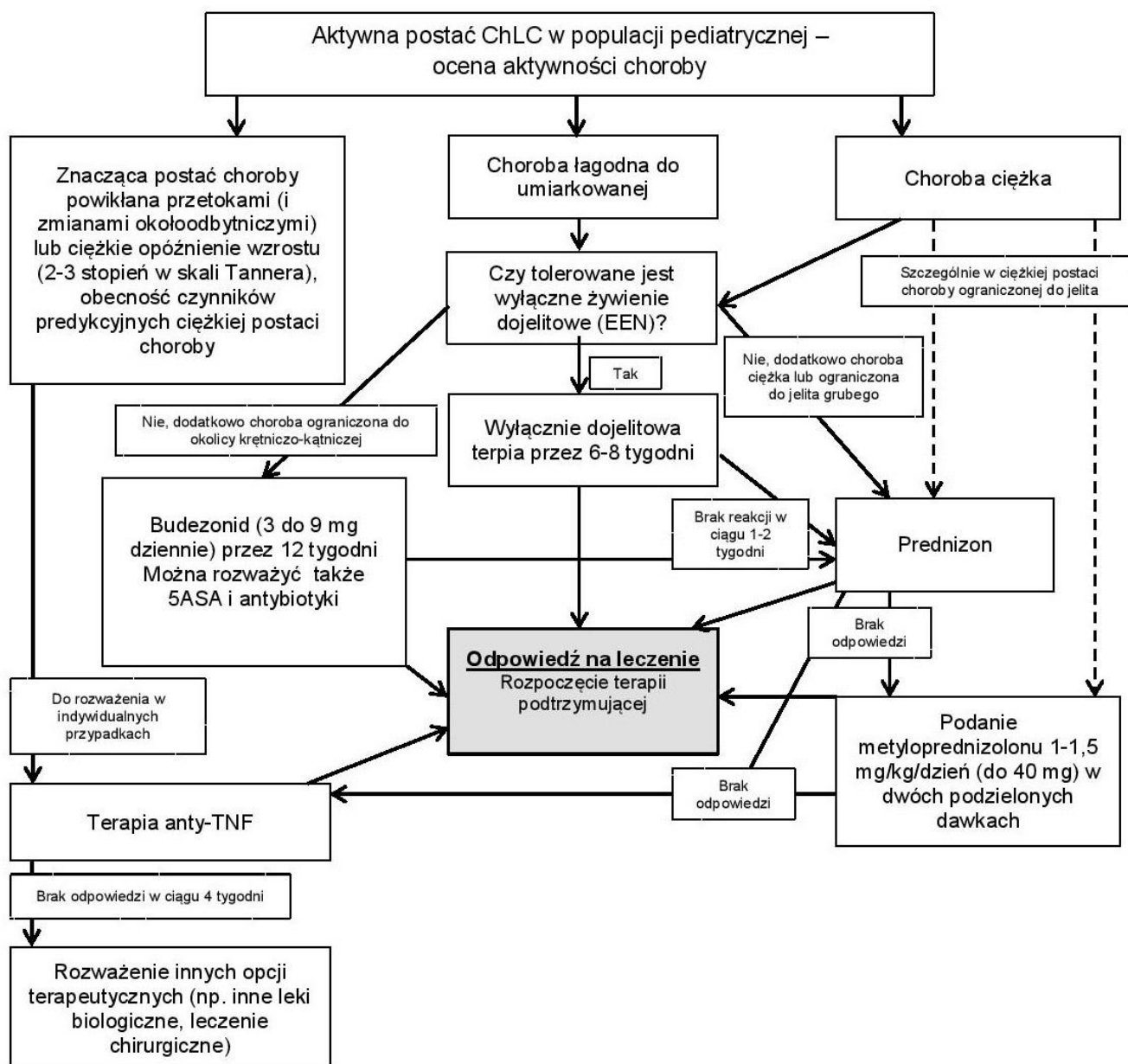
W rozdziale 8.1 przedstawiono wykaz produktów leczniczych refundowanych we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna i we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Rysunek 1. Algorytm postępowania w indukcji remisji choroby w WZJG u pacjentów pediatrycznych wg europejskich wytycznych ECCO/ESPHGAN 2012



Rysunek 2. Algorytm postępowania w indukcji remisji choroby w ChLC u pacjentów pediatrycznych wg europejskich wytycznych ECCO/ESPHGAN 2014

Algorytm postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna (z wyłączeniem choroby ograniczonej do okolicy okołodbytniczej)



W stanowiskach ekspertów klinicznych z dziedziny gastroenterologii dziecięcej otrzymanych przez Agencję wskazano, iż aktualnie istniejące możliwości terapeutyczne tj. czopki z glikokortykosteroidem (prednizon, prednizolon) oraz pianka z budesonidu (lek nierefundowany w chorobie Crohna), stosowane są w przypadkach aktywnego zapalenia jelita o stopniu łagodnym lub umiarkowanym, gdy zajęty jest dystalny odcinek jelita grubego (tj. odbytnica lub odbytnica i esica). Natomiast w przypadkach występowania zmian zapalnych w pozostałych częściach jelita grubego lekarze nie dysponują żadnym odpowiednim leczeniem miejscowym. Do najczęściej wówczas stosowanych należą glikokortykosteroidy systemowe, których stosowanie, jak podkreślają eksperci, obarczone jest wysoką częstością występowania działań niepożądanych. Ponadto do 30% spośród stosujących to leczenie pacjentów rozwija steroidozależność lub steroidooporność. Jak wskazują eksperci, glikokortykosteroidy zaleca się w postaciach ciężkich choroby, a czas ich stosowania powinien być możliwie jak najkrótszy.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej*

Ekspert	dr hab. Aleksandra Banaszekiewicz Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka- Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie (najczęściej doustnie); Budesonide pianka² doodbytnicza (stosowana u 5-10% pacjentów)</i>	<i>Glikokortykosteroidy stosowane systemowo (dożylnie, doustnie); Budesonide w piance doodbytnicznej (stosowana u 15-20% pacjentów)</i>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie (najczęściej doustnie);</i>	<i>Glikokortykosteroidy stosowane systemowo (dożylnie, doustnie);</i>
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	-	-

* eksperci wskazując stosowane technologie nie dokonywali podziału na WZJG i ChLC

² Przeznaczona tylko dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ograniczonym do odbytnicy i esicy (terapia nierefundowana).

5. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad raportem otrzymano trzy opinie eksperckie: od KK w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, eksperta w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej oraz od KK w dziedzinie gastroenterologii (ze względu na ograniczenia czasowej KK przekazał jedynie krótką opinię). Najważniejsze informacje zamieszczono poniżej.

W opiniach ekspertów w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, w zakresie problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii, wskazywano głównie na postać leku Cortiment MMX. Tabletki może być trudna do połknięcia (zwłaszcza przez najmłodsze dzieci), a technologia typu MMX uniemożliwia rozdrabnianie preparatu.

W kontekście rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, ww. eksperci wyszczególnili: *refundację i rozszerzenie wskazań dla budesonidu MMX na populację pediatryczną oraz refundację dla mesalazyny w postaci zawiesiny doodbytniczej dla pacjentów pediatrycznych i dorosłych z chorobą Crohna z dystalnym zajęciem jelita grubego oraz dla pacjentów pediatrycznych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z zajęciem jelita.*

W opiniach przedstawiono ponadto, że populacja która mogłaby najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to *pacjenci pediatryczni z umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub umiarkowaną postacią choroby Crohna z zajęciem jelita grubego (...)*. Eksperti podkreślili, że ci pacjenci leczeni byli dotychczas systemowo glikokortykosteroidami, co powodowało wiele niekorzystnych następstw (w tym m.in. cukrzyca, otyłość, nadciśnienie czy zaburzenia dojrzewania).

Z uwagi na ograniczony czas na przygotowanie opinii, KK w dziedzinie gastroenterologii Prof. dr hab. Jarosław Reguła przedstawił jedynie krótką opinię, zawierającą negatywne stanowisko w kwestii refundacji budesonidu MMX u dorosłych z chorobą Leśniewskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego. Według stanowiska KK „Nie opublikowano jak dotąd żadnych badań z budesonidem MMX w chorobie Crohna i nigdzie nie jest zalecany przy zajęciu jelita grubego, w tym również w tegorocznych wytycznych ECCO.”

W przywołanych przez KK europejskich wytycznych ECCO 2016 (publikacja 2017) znajduje się zapis mówiący o tym, że budesonid MMX nie był do tej pory przedmiotem badań w ChLC.

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) <http://www.ptg-e.org.pl/Wytyczne-PTG-E,113.html>
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html>
- World Gastroenterology Organisation (WGO) <http://www.worldgastroenterology.org/>
- American College of Gastroenterology (ACA) <http://gi.org/clinical-guidelines/clinical-guidelines-sortable-list/>
- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) <http://www.naspghan.org/content/63/en/professional-education/publications/clinical-guidelines>
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) <http://www.espghan.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG) <https://www.cag-acg.org/publications/guideline-library>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17-18.07.2017 r.

Odnaleziono jedno wytyczne praktyki klinicznej dedykowane populacji pediatrycznej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ECCO/ESPGHAN 2012) oraz cztery wytyczne dla populacji ogólnej, tj. bez wyodrębniania pacjentów pediatrycznych. Nie brano pod uwagę wytycznych dotyczących WZJG, w których wyraźnie napisano, że dotyczą tylko pacjentów dorosłych. Budezonid MMX jest wymieniany jako opcja terapeutyczna we wnioskowanej linii leczenia (tj. po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia preparatami 5-ASA tylko w europejskich wytycznych ECCO 2016, jednakże rekomendacje dla budezonidu MMX powstały w oparciu o wyniki badań obejmujących tylko pacjentów dorosłych. Budezonid MMX pojawia się również w kanadyjskich wytycznych CAG 2015, ale w innej linii leczenia niż wnioskowana, tj. jako alternatywa dla terapii pierwszej linii stosowanej w indukcji remisji.

Wytyczne dedykowane populacji pediatrycznej z WZJG (ECCO/ESPGHAN 2012) nie odnoszą się do budezonidu MMX i generalnie postaci doustnych budezonidu nie zalecają.

Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej dotyczących Choroby Leśniewskiego-Crohna, z czego jedno wytyczne dedykowane było populacji pediatrycznej, a pozostałe dotyczyły populacji ogólnej lub tylko dorosłych (szczegóły w tabeli poniżej). W większości nie odnoszą się one do budezonidu MMX, jedynie w europejskich wytycznych ECCO 2016 napisano, że ta postać budezonidu nie była do tej pory badana w ChLC.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj	Organizacja	Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby			
		WZJG - pacjenci pediatryczni		ChLC z zajęciem jelita grubego – pacjenci dorośli i pediatryczni	
		Rok publikacji	Rekomendowane interwencje	Rok publikacji	Rekomendowane interwencje
Polska	PTG-E	-	[odnalezione zalecenia dotyczą tylko pacjentów dorosłych]]	2012	<p>Zalecenia dla pacjentów dorosłych. W zaleceniach nie rekomenduje się stosowania budesonidu w ChLC z zajęciem jelita grubego, natomiast nie odniesiono się bezpośrednio do budesonidu MMX.</p> <p><i>Zmiany w jelicie grubym</i></p> <p>Postać łagodna może być leczona za pomocą preparatów 5-ASA. W postaci umiarkowanej do ciężkiej zalecana jest indukcja remisji steroidami o działaniu układowym. W razie zaostrzenia stosuje się leczenie immuno - supresyjne lub anty-TNF. W zmianach dystalnych korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy). (A – 77,8%, B – 22,2%, C – 0%, D – 0%, E – 0%*)</p> <p>W przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym u chorych z łagodnym przebiegiem ChLC dopuszczalne jest stosowanie preparatów 5-ASA w monoterapii [Van Assche 2010].</p> <p>Sulfasalazyna może być podawana, jeśli wykluczono obecność zmian chorobowych w jelicie cienkim. Preferowana jest mesalazyna. Dawka tego leku indukująca remisję wynosi 4 g/dobę, natomiast dawka podtrzymująca remisję – 2 g/dobę. W postaci umiarkowanej lekiem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym, zwłaszcza w przypadku pierwszego rzutu choroby. U chorych, u których takie postępowanie prowadzi w krótkim czasie do długotrwałej remisji, przy kolejnym zaostrzeniu można ponownie wdrożyć steroidoterapię z zastosowaniem leczenia immunosupresyjnego (tiopuryny) lub bez.</p> <p>Lekiem niewskazany w terapii pacjentów z ChLC o lokalizacji okrężniczej jest budesonid [Van Assche 2009, Edsbäcker 1983, Malchow 1984].</p> <p>U chorych, u których stwierdza się wczesny nawrót po odstawieniu steroidów, u których leczenie to jest nieskuteczne, źle tolerowane lub przeciwwskazane, a także u pacjentów z obecnością czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby należy we wczesnym etapie równolegle zastosować leczenie immunosupresyjne (tiopuryny)</p>
Europa	ECCO	2016	<p>Zalecenie ogólne – nie określono czy odnoszą się także do pacjentów pediatrycznych, jednakże rekomendacje dla budesonidu MMX powstały w oparciu o wyniki badań obejmujących tylko pacjentów dorosłych.</p> <p>Lewostronne WZJG U pacjentów z umiarkowaną i ostrą postacią</p>	2016	<p>Zalecenie ogólne – nie określono czy odnoszą się także do pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Według wytycznych skutecznym leczeniem w ChLC z zajęciem jelita grubego są systemowe kortykosteroidy takich jak prednizolon lub jego równoważniki. Budesonid w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu w obrębie jelita krętego nie ma znaczenia w leczeniu ChLC z zajęciem jelita grubego.</p> <p>Budesonid MMX nie był do tej pory badany w ChLC.</p>

Kraj	Organizacja	Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby			
		WZJG - pacjenci pediatryczni		ChLC z zajęciem jelita grubego – pacjenci dorośli i pediatryczni	
		Rok publikacji	Rekomendowane interwencje	Rok publikacji	Rekomendowane interwencje
			<p>choroby a także u pacjentów z łagodną postacią choroby, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie mezalaminą zaleca się stosowanie systemowych kortykosteroidów [EL1**].</p> <p>U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym WZJG podobną skuteczność i bezpieczeństwo mają doustny dipropionian beklometazonu i doustny prednizon [EL2].</p> <p>Budezonid MMX może być rozważony u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby, którzy nie tolerują lub wykazują oporność na leczenie aminosalicylanami [EL1**]</p>		
	ECCO/ ESPGHAN	2012	<p>Zalecenia dla pacjentów pediatrycznych</p> <p>Doustne sterydy zalecane są w indukcji remisji, ale nie w celu utrzymania remisji. Zalecenie dotyczy m.in. pacjentów pediatrycznych, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające. Wytyczne zalecają prednizon, prednizolon, dopuszczają też użycie (BDP beclomethasone 17,21-dipropionate), którego skuteczność może być porównywalna do prednizonu w przypadku łagodnej i umiarkowanej postaci choroby.</p> <p>Postacie doustne budesonidu nie są polecane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Istnieją wstępne dane dotyczące klinicznej poprawy u dorosłych pacjentów z aktywną postacią wrzodziejącego jelita grubego stosujących budesonid o przedłużonym uwalnianiu [D'Haens 2010], ale brak danych dotyczących pacjentów pediatrycznych.</p>	2014	<p>Zalecenia dla pacjentów pediatrycznych</p> <p>U dzieci z łagodną i umiarkowaną postacią choroby, w przypadku gdy brak odpowiedzi na wyłączenie żywienia dojelitowe (exclusive enteral nutrition – EEN) oraz w przypadku gdy EEN nie jest tolerowane a postać choroby ostra lub przebiega z zajęciem jelita grubego zaleca się stosowanie prednizonu.</p> <p>W zaleceniach nie odniesiono się do budesonidu MMX. Przywołano w nich inne formuły budesonidu (Budenofalk i Entocort): u dzieci z łagodną do umiarkowanej ChLC zlokalizowaną w okolicy krętniczno-kątniczej budesonid może być stosowany jako alternatywa dla systemowych kortykosteroidów w indukcji remisji).</p>
Świat	WGO	2015	<p>Wytyczne dotyczące nieswoistego zapalenia jelit z podziałem na WZJG i ChLC nie wyodrębniają populacji pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Nie wymieniają budesonidu w ścieżce terapeutycznej dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>	2015	<p>Zalecenie ogólne – nie określono czy odnoszą się także do pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Budezonid jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w łagodnej postaci ChLC, jednak nie doprecyzowano, czy rekomendacja dotyczy także budesonidu MMX.</p>

Kraj	Organizacja	Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby									
		WZJG - pacjenci pediatryczni			ChLC z zajęciem jelita grubego – pacjenci dorośli i pediatryczni						
		Rok publikacji	Rekomendowane interwencje			Rok publikacji	Rekomendowane interwencje				
			Postać choroby	Dystalne UC	Rozległe UC		Postać choroby	ChLC			
			łagodna	doodbytniczo lub doustnie 5-ASA	miejscowo lub doustnie 5-ASA		łagodna	sulfasalazyna 5-ASA lub inne 5-ASA dla ChLC z zajęciem jelita grubego BUD dla ChLC umiejscowionej w jelicie krętym i/lub prawej strony okrężnicy			
			umiarkowana	doodbytniczo CS	doustnie CS, miejscowo lub doustnie 5-ASA AZA lub 6-MP Anti-TNF		umiarkowana	doustnie CS, miejscowo lub doustnie 5-ASA AZA lub 6-MP Anti-TNF			
USA	ACA	-	[odnalezione zalecenia dotyczą tylko pacjentów dorosłych]]			2009	<p>Wytyczne dotyczą pacjentów dorosłych.</p> <p>W rekomendacji nie odniesiono się do budezonidu MMX.</p> <p>W łagodnej do umiarkowanej aktywnej postaci ChLC zlokalizowanej w okolicy jelita cienkiego, krętniczo-okrężniczej [ang. ileocolonic] lub z zajęciem jelita grubego zaleca się doustnie mezalaminę lub sulfasalazynę w przypadku lokalizacji krętniczo-okrężniczej [ang. ileocolonic] lub z zajęciem jelita grubego (rekomendacja A). U części pacjentów nieodpowiadających na sulfasalazynę stosuje się metronidazol (rekomendacja C). Budezonid w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu jest skuteczny, jeśli aktywna postać choroby jest ograniczona do jelita krętego i/lub prawej strony okrężnicy.</p>				
Kanada	CAG	2015	<p>Zalecenie ogólne – nie określono czy odnoszą się także do pacjentów pediatrycznych.</p> <p>U pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywnej postacią choroby, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie preparatami 5-ASA, w II linii leczenia zaleca się stosowanie doustnych kortykosteroidów w celu uzyskania remisji (silna rekomendacja, oparta na dowodach niskiej jakości).</p> <p>Budezonid MMX jest zalecany w innej linii leczenia niż oceniana, tj. jako alternatywa dla terapii pierwszej linii stosowanej w indukcji remisji.</p>			-	-				

Kraj	Organizacja	Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby			
		WZJG - pacjenci pediatryczni		ChLC z zajęciem jelita grubego – pacjenci dorośli i pediatryczni	
		Rok publikacji	Rekomendowane interwencje	Rok publikacji	Rekomendowane interwencje
UK	NICE	2013	W zaleceniach brak odniesienia się do budesonidu (ani ogólnie ani w postaci MMX). Pacjentom którzy mają przeciwwskazania lub wykazali oporność na leczenie aminosalicylanami zaleca się miejscowo kortykosteroidy lub doustnie prednizolon.	2012 (aktualizacja 2016)	Wytyczne dotyczą całej populacji, zarówno dorosłych jak i dzieci. Nie odniesiono się do budesonidu w postaci MMX. W indukcji remisji zaleca się glukokortykosteroidy, a dla tych pacjentów, u których są przeciwwskazane lub nietolerowane i u których ChLC zlokalizowana jest dystalnej części jelita cienkiego, krętniczo-kątniczej lub prawej stronie okrężnicy można rozważyć stosowanie budesonidu. Preparaty 5-ASA są zalecane dla pacjentów z przeciwwskazaniem, nietolerancją lub niepowodzeniem leczenia glukokortykosteroidami. W wytycznych nie doprecyzowano sposobu indukcji remisji w przypadku, gdy leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

* Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zaleceniami PTG-E: A – akceptacja w całości, B – akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E – odrzucenie w całości

** EL (ang. evidence level) – poziom dowodów naukowych zgodnie z wytycznymi the Oxford Centre for Evidence Based Medicine (źródło: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>; data dostępu: 20.07.2017 r.)

5-ASA – kwas 5-aminosalicylowy; 6-MP – 6-merkaptopuryna; ACA – American College of Gastroenterology; AZA – azatiopryna; BUD – budesonid; CAG – Canadian Association of Gastroenterology; ChLC – Choroba Leśniowskiego-Crohna; CS – kortykosteroidy; ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation; EEN – wyłączone żywienie dojelitowe (ang. exclusive enteral nutrition); ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; MMX – technologia przedłużonego uwalniania MMX; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; WGO – World Gastroenterology Organisation; WZJG/UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 17.07.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych budesonidu stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych: *Cortiment MMX*. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny). Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 17 lipca 2017 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem populacji, komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez trzy osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	pacjenci pediatryczni z WZJG pacjenci z ChLC z zajęciem jelita grubego
Interwencja	budezonid o przedłużonym uwalnianiu - MMX
Komparatory	nie ograniczono
Punkty końcowe	nie ograniczono
Typ badań	nie ograniczono
Inne kryteria	- opracowania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - badania przeprowadzone u ludzi.

7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu w ocenianym wskazaniu w dniu 18.07.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie wykorzystano słowo kluczowe: Cortiment, budesonide MMX, Uceris, ulcerative colitis, crohn disease. W ww. bazach nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w populacjach docelowych.

7.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono dwa retrospektywne badania opisowe (opisy przypadków przygotowane na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów) dotyczące stosowania budesonidu MMX u dzieci chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Nie odnaleziono natomiast badań odnoszących się do wskazania: *Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.*

7.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Adamczuk 2016 – opis przypadków

Opis dotyczy dziewięciorga pacjentów z łagodną do średnio zaawansowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, leczonych budesonidem MMX w dawce 9 mg dziennie. Średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania wynosił 7,5 roku (2-15,3 roku), natomiast średni wiek włączenia leczenia budesonidem wynosił 11,5 roku (4,3-17,7 roku). Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni mesalazyną i azatiopryną a także klasycznymi kortykosteroidami (doustnie, dożylnie, doodbytniczo) w czasie zaostrzeń choroby.

Karolewska-Bochenek 2017 – opis przypadków (list do redakcji)

W liście przedstawiono opis przypadków wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (z zajęciem całego jelita grubego, w postaci łagodnej do średnio zaawansowanej wg PUCAI), leczonych budesonidem MMX w dawce 9 mg dziennie. Preparat był stosowany u 16 dzieci. Mediana wieku wyniosła 14,54 roku (8,92-16,04 IQR – rozstęp kwartyłowy), natomiast mediana czasu trwania choroby w momencie włączenia leczenia budesonidem MMX wyniosła 18,38 miesięcy (8,13-63,27 IQR). U 15 pacjentów stosowano wcześniej mesalazynę i azatioprynę lub metotreksat.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Adamczuk 2016	Retrospektywny opis przypadków dzieci leczonych budesonidem MMX w dawce 9 mg dziennie, uprzednio leczonych mesalazyną i azatiopryną a także klasycznymi kortykosteroidami (doustnie, dożylnie, doodbytniczo) w czasie zaostrzeń choroby.	9 dzieci średni wiek włączenia leczenia budesonidem MMX wynosił 11,5 roku (4,3-17,7 roku) lek podawano przez 8 tygodni	Remisja kliniczna choroby (wg skali PUCAI)
Karolewska-Bochenek 2017	List do redakcji <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , zawierający retrospektywny opis przypadków dzieci leczonych budesonidem MMX w dawce 9 mg dziennie. Większość pacjentów (15) wcześniej leczonych było mesalazyną i azatiopryną lub metotreksatem.	16 dzieci, mediana wieku włączenia leczenia budesonidem MMX wyniosła 14,54 roku (8.92-16.04 IQR)	Remisja kliniczna choroby (wg skali PUCAI)

7.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Odnalezione doniesienia naukowe dotyczące stosowania budesonidu MMX u dzieci chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego są niskiej jakości - opis przypadków (z czego jedna z publikacji w postaci listu do redakcji), niewielka liczba włączonych pacjentów, co utrudnia wnioskowanie na ich podstawie.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

7.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wrzodzące zapalenie jelita grubego u dzieci

Adamczuk 2016 – opis przypadków

Na początku leczenia średni wynik w skali PUCAI wynosił 45 (30-65) punktów. Po czterech tygodniach terapii u 7 z 9 pacjentów (77,7%) stwierdzono odpowiedź kliniczną. Po ośmiu tygodniach zaobserwowano u nich remisję kliniczną (PUCAI < 10 punktów).

Według autorów publikacji leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego budesonidem MMX w populacji pediatrycznej jest równie efektywne, jak w populacji osób dorosłych. Podkreślają także, że nowa metoda leczenia powinna stać się elementem wytycznych klinicznych, zwłaszcza jako alternatywa dla klasycznych kortykosteroidów oraz jako druga linia po niepowodzeniu leczenia preparatami 5-ASA u pacjentów pediatrycznych z łagodnym do umiarkowanego przebiegiem choroby nawet w przypadku historii choroby z ciężkimi zaostrzeniami i poprzednim leczeniem inhibitorami kalcyneuryny lub lekami biologicznymi.

Karolewska-Bochenek 2017 – opis przypadków (list do redakcji)

Mediana czasu terapii budesonidem MMX wyniosła 5,2 miesiąca (3-13 IQR). Po pierwszych ośmiu tygodniach leczenia remisja kliniczna wystąpiła tylko u jednego pacjenta. Ogółem remisję (zgodnie ze skalą PUCAI) odnotowano u 2 spośród 16 pacjentów.

7.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wrzodzące zapalenie jelita grubego u dzieci

Adamczuk 2016 – opis przypadków

Pacjenci dobrze tolerowali terapię budesonidem MMX. W trakcie leczenia stwierdzono niewielką liczbę działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnego wpływu na parametry biochemiczne (markery stanu zapalnego oraz parametry krwi).

Karolewska-Bochenek 2017 – opis przypadków (list do redakcji)

Autorzy listu podkreślają bezpieczeństwo stosowania leku, pomimo braku potwierdzenia efektywności budesonidu MMX w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Cortiment MMX

Do działań niepożądanych budesonidu MMX, występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), należą: grypa, infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych, bezsenność, zmiany nastroju, ból głowy, nudności, ból w nadbrzuchu, zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi. Brak dostępnych danych na temat występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży. Nie ustalono także bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku do 18 lat, w związku z czym nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dalszych danych.

7.2.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania budesonidu MMX w Chorobie Leśniowskiego-Crohna. Brak takich badań potwierdzają europejskie wytyczne ECCO 2016 oraz opinia KK w dziedzinie gastroenterologii. Z tego powodu ocena skuteczności i bezpieczeństwa budesonidu MMX we wskazaniu dotyczącym ChLC nie jest możliwa.

Jedyne odnalezione dowody naukowe dotyczące stosowania budesonidu MMX u pacjentów pediatrycznych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są niskiej jakości (dwa opisy przypadków), a wnioski dotyczące skuteczności leczenia przeciwstawne. Może to być związane z niewielką liczbą pacjentów, a także różnicami w uprzednim leczeniu pacjentów, jednakże nie pozwala na ocenę skuteczności leczenia budesonidem MMX u pacjentów pediatrycznych z WZJG.

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa terapii wysnute przez autorów obu publikacji są zbieżne (oceniają terapię jako dobrze tolerowaną), jednakże niska jakość przywołanych dowodów naukowych oraz niewielka liczba pacjentów nie pozwala na ocenę bezpieczeństwa budesonidu MMX we wnioskowanym wskazaniu.

Należy też zwrócić uwagę, że w historii leczenia pacjentów z przywołanych publikacji, oprócz wcześniejszego leczenia preparatami 5-ASA występowały także inne leki niż ujęte we wnioskowanym wskazaniu (wg zlecenia MZ budesonid MMX miały być stosowany w przypadku, gdy leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające).

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017

Substancja czynna	Budesonidum
Nazwa handlowa	Cortiment MMX
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego
Zakres wskazań objętych refundacją	Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające
Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 51), leki zawierające budesonid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli. Oceniany produkt leczniczy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach:

- Indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające;
- Indukcja remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego – Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Tabela 10. Koszty produktu leczniczego Cortiment MMX

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
CortimentMMX, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg	30 szt.	5909991205966	378,00	396,90	419,32	419,32	R	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; R – odpłatność ryczałtowa; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; nd – nie dotyczy

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Choroba Leśniowskiego-Crohna									
Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg ⁴	100 szt.	5909990430314	246,24	258,55	277,51	277,51	R*	3,56
Wrzodziejące zapalenia jelita grubego									
Mesalazinum	Asamax 250, czopki, 250 mg	30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.)	5909991083816	41,47	43,54	52,31	47,20	R	8,31
	Asamax 500, czopki, 500 mg	30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.)	5909991083915	81,76	85,85	98,63	94,41	R	7,42
	Crohnax, czopki, 1000 mg	30 szt.	5907529110027	62,10	65,21	81,99	81,99	R	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Crohnax, czopki, 1000 mg	15 szt.	5907529110003	37,20	39,06	51,84	51,84	R	3,20
	Crohnax, czopki, 250 mg	30 szt.	5909991074012	23,65	24,83	33,61	33,61	R	3,20
	Crohnax, czopki, 500 mg	30 szt.	5907529109809	37,20	39,06	51,84	51,84	R	3,20
	Pentasa, czopki, 1 g	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990656820	76,06	79,86	92,35	88,11	R	7,44
	Pentasa, czopki, 1 g	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990656813	152,13	159,74	176,23	176,23	R	3,20
	Pentasa, zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml	7 szt.po 100 ml	5909990818815	48,76	51,20	58,510	35,82	R	25,89
	Salofalk, zawiesina doodbytnicza, 4 g/60 ml	7 but.po 60 ml	5909990970117	122,25	128,36	143,28	143,28	R	3,20
	Salofalk 1 g, czopki, 1 g	30 szt.	5909990806430	163,61	171,79	188,56	188,56	R	3,20
	Salofalk 250, czopki, 250 mg	30 szt. (6 blist.po 5 szt.)	5909990088829	46,44	48,76	57,54	47,20	R	13,54
	Salofalk 500, czopki, 500 mg	30 szt. (6 blist.po 5 szt.)	5909990422227	81,84	85,93	98,70	94,41	R	7,49
Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego									
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990186112	21,06	22,11	27,93	27,93	R	3,20
Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	5909991084011	39,96	41,96	49,53	40,18	R	12,55
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909991084110	64,80	68,04	79,30	79,30	R	3,56
	Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 sasz. Po 2g granulatu	5909990855315	133,98	140,68	151,94	80,36	R	75,14
	Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 2 g	60 sasz.	5909990974184	318,35	334,27	350,83	192,86	R	166,5
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 sasz.	5909990974375	159,18	167,14	179,70	96,43	R	87,54
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990662111	132,65	139,28	150,54	80,36	R	73,74
	Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990400119	42,12	44,23	51,80	40,18	R	14,82
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	24,41	25,63	31,93	30,14	R	4,99
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909997012759	38,83	40,77	50,34	50,34	R	3,20
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,36	47,63	57,20	57,20	R	3,20
	Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	50,69	60,27	60,27	R	3,20
	Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	25,46	31,76	30,14	R	4,82
	Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	25,46	31,76	30,14	R	4,82
	Sulfasalazyn Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	23,81	30,11	30,11	R	3,20

*R – odpłatność ryczałtowa

Na podstawie danych DGL za okres od stycznia do grudnia 2016 r. oraz od stycznia do marca 2017 r. (komunikaty DGL z 14.06.2017 oraz 23.06.2017 r.) w tabeli poniżej przedstawiono kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań dla leku Cortiment MMX stosowanego we wskazaniach aktualnie refundowanych.

Tabela 12. Liczba opakowań i wartość refundacji leku Cortiment MMX w latach 2016-2017

Produkt leczniczy	2016		2017 (styczeń-marzec)	
	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
CortimentMMX, tabl. o przedl. uwalnianiu, 9 mg	15 511	6 454 469,92	4 563	1 898 784,36

8.2. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzują się występowaniem faz zaostrzeń i remisji. We wnioskowanym wskazaniu lek Cortiment MMX miałby być stosowany w celu indukcji remisji wymienionych wcześniej chorób. Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz ChPL Cortiment MMX, lek ten stosowany jest przez okres 8 tygodni. Przedstawiony czas trwania terapii potwierdzają także odnalezione publikacje *Adamczuk 2016* oraz *Karolewska-Bochenek 2017*. Ze względu na brak danych, dotyczących średniej liczby faz zaostrzeń i remisji w ciągu roku u pacjentów w populacji wnioskowanej, nie jest możliwe oszacowanie całkowitych rocznych kosztów leczenia we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym analitycy Agencji postanowili przedstawić maksymalne wydatki jakie poniesie płatnik publiczny za jeden cykl terapeutyczny, tj. w horyzoncie czasowym wynoszącym 8 tygodni. Zgodnie z ChPL Cortiment MMX powinien być stosowany raz dziennie w dawce 9 mg, co odpowiada 1 tabletkę. Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Oszacowania wydatków płatnika publicznego

	WZJG	ChLC
A. Liczebność populacji*	4 300	3 000
B. Maksymalny odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, wskazany przez ekspertów	60%	
C. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana (A*B)	2580	1800
D. Łączna liczebność populacji docelowej, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana	4380	
E. Dawkowanie	1 tabl. (9 mg) raz dziennie	
F. Okres leczenia	56 dni (8 tyg.)	
G. Średni koszt za 1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu (Obwieszczenie MZ z dn. 27.06.2017) – perspektywa płatnika publicznego	13,98 zł	
H. Koszt terapii dla jednego pacjenta (E*F*H) – jeden cykl terapeutyczny	782,88 zł	
I. Łączne wydatki płatnika publicznego (D*H)	3 429 014 zł	

*maksymalne szacunki dot. wielkości populacji wnioskowanej (rozdz. 3.2)

Koszt terapii dla jednego pacjenta w jednym cyklu terapeutycznym oszacowano na poziomie 783 zł. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX w analizowanych wskazaniach *off-label* spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,4 mln zł w założonym horyzoncie czasowym odpowiadającym jednemu cyklowi terapeutycznemu w analizowanej populacji.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania opracowania w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku:

Cortiment MMX, budesonidum, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg 30 szt., kod EAN: 5909991205966

stosowanego w:

Indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,

Indukcji remisji u pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Wyżej wymieniony produkt leczniczy był przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit (w 2016 r.). Produkt ten uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości. Cortiment MMX był oceniany także w 2015 r. we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, i uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący utrzymujące się zmiany zapalne w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarnin) o niewyjaśnionej etiologii. WZJG jest chorobą przewlekłą z fazami zaostrzenia i remisji. Najczęściej występują biegunki z domieszką krwi i/lub śluzu oraz niecharakterystyczne bóle brzucha. W przebiegu choroby może wystąpić zapalenie stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, piodermia zgorzeliowa i niedożywienie. U dzieci obserwuje się także zahamowanie wzrostu i opóźnienie dojrzewania płciowego. Do najczęstszych powikłań zalicza się polipowatość zapalną (ok. 13% pacjentów). U pacjentów pediatrycznych leczenie obejmuje indukcję remisji oraz leczenie podtrzymujące. Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są: preparaty kwasu 5-aminosalicylowego, doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne – infliksymab.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o nieznannej etiologii. Definiuje się ją jako przewlekły, zazwyczaj ziarniniakowy proces zapalny, który może dotyczyć każdego z odcinków przewodu pokarmowego. W obrazie klinicznym ChLC dominujące są objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowej homeostazy. Do objawów nieswoistych, ogólnych zaliczamy: osłabienie, gorączkę i zmniejszenie masy ciała. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. U wielu chorych udaje się uzyskać jedynie czasową remisję, a co najmniej połowa pacjentów z ChLC w ciągu życia musi być operowana. Głównie chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. U około 15% chorych choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym. Ze względu na nieznaną etiologię choroby Leśniowskiego-Crohna, nie ma leczenia przyczynowego. U większości chorych postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze obejmujące farmakoterapię (podstawowe grupy leków stosowane w ChLC to pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne), uzupełnianie niedoborów pokarmowych oraz wsparcie psychologiczne. W przypadku nieskuteczności farmakoterapii wskazane jest leczenie chirurgiczne.

Alternatywne technologie medyczne

Według europejskich wytycznych ECCO/ESPHGAN 2012 u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej aktywną postacią WZJG w indukcji remisji w pierwszej linii leczenia stosuje się doustnie preparaty 5-ASA w maksymalnych dawkach, przy braku wystarczającej odpowiedzi dołącza się lewatywy i/lub probiotyki, a gdy odpowiedź w dalszym ciągu jest niewystarczająca – stosuje się prednizon w skojarzeniu z 5-ASA.

Według europejskich wytycznych ECCO/ESPHGAN 2014 u pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywną postacią ChLC w indukcji remisji w pierwszej linii leczenia stosuje się wyłącznie żywienie dojelitowe (EEN), a jeśli jest ono nieskuteczne lub jeśli EEN nie jest tolerowane a choroba jest ciężka lub przebiega z zajęciem jelita grubego – w drugiej linii leczenia zaleca się prednizon. Algorytm nie przewiduje stosowania preparatów 5-ASA u pacjentów pediatrycznych z ChLC przebiegającą z zajęciem jelita grubego, stąd nie można na jego podstawie określić alternatywnych technologii we wskazaniu zawężonym do wskazania z pisma zlecającego MZ, tj. pacjentów z ChLC z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Odnalezione wytyczne dotyczące ChLC dla populacji ogólnej (bez wyodrębniania pacjentów pediatrycznych) lub dla populacji pacjentów dorosłych zalecają stosowanie kortykosteroidów lub 5-ASA. W wytycznych nie doprecyzowano sposobu leczenia pacjentów z ChLC z zajęciem jelita grubego w przypadku, gdy leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Obecnie w Polsce refundowane są następujące substancje czynne: w obu wskazaniach (WZJG i ChLC): merkaptopuryna, mesalazyna, sulfasalazyna, we wskazaniu ChLC: budezonid (Entocort).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Jedynie odnalezione dowody naukowe dotyczące stosowania budezonidu MMX u pacjentów pediatrycznych z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego są niskiej jakości (dwa opisy przypadków: Adamczuk 2016, Karolewska-Bochenek 2017), a wnioski dotyczące skuteczności leczenia przeciwstawne. W jednej publikacji autorzy dowodzą, że budezonid MMX jest skuteczny (po 8 tyg. leczenia remisja u 7/9 dzieci), w drugim natomiast skuteczności nie stwierdzono (po 8 tyg. leczenia remisja u 1/16 dzieci). Może to być związane z niewielką liczbą pacjentów, a także różnicami w uprzednim leczeniu pacjentów. Niska jakość ww. badań nie pozwala jednak na wnioskowanie odnośnie skuteczności leczenia budezonidem MMX u pacjentów pediatrycznych z WZJG.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania budezonidu MMX w Chorobie Leśniewskiego-Crohna. Brak takich badań potwierdzają europejskie wytyczne ECCO 2016 oraz opinia KK w dziedzinie gastroenterologii. Z tego powodu ocena skuteczności budezonidu MMX we wskazaniu dotyczącym ChLC nie jest możliwa.

Analiza bezpieczeństwa

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa terapii wysnute przez autorów dwóch odnalezionych publikacji są zbieżne (oceniają terapię jako dobrze tolerowaną), jednakże zdaniem analityków Agencji niska jakość przywołanych dowodów naukowych oraz niewielka liczba pacjentów nie pozwala na ocenę bezpieczeństwa budezonidu MMX we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast, ocena bezpieczeństwa budezonidu MMX we wskazaniu dotyczącym Choroby Leśniewskiego-Crohna nie jest możliwa ze względu na brak odpowiednich badań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych, dotyczących średniej liczby faz zaostrzeń i remisji w ciągu roku u pacjentów w populacji wnioskowanej, w niniejszym raporcie przedstawiono maksymalne wydatki ze strony płatnika publicznego za jeden cykl terapeutyczny, tj. w horyzoncie czasowym wynoszącym 8 tygodni. Koszt terapii dla jednego pacjenta oszacowano na poziomie 783 zł. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX w analizowanych wskazaniach *off-label* spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,4 mln zł w założonym horyzoncie czasowym odpowiadającym jednemu cyklowi terapeutycznemu w analizowanej populacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach.

10. Źródła

Źródła

- ACG 2009** Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., & Sandborn, W. J. (2009). Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*, 104(2), 465. Dostęp (lipiec 2017): <http://gi.org/guideline/management-of-crohn%E2%80%99s-disease-in-adults/>
- ACG 2010** Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *The American journal of gastroenterology*, 105(3), 501. Dostęp (lipiec 2017): <http://s3.gi.org/physicians/guidelines/UlcerativeColitis.pdf>
- Adamczuk 2016** Adamczuk, A., Dądaliski, M., & Kierkuś, J. Budesonide MMX in pediatric ulcerative colitis. *Post N Med* 2016; XXIX(4): 231-233
- AWA Cortiment MMX** 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
- AWA Remsima** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla populacji pediatrycznej. Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-47/2015
- CAG 2015** Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035–1058 https://www.cag-acg.org/images/publications/cpg_toronto_consensus_on_uc_may2015.pdf
- Canadian IBD Network 2012** American Academy of Family Physicians. (2012). Five things physicians and patients should question. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 105(9), 370 Dostęp (lipiec 2017): <https://www.cag-acg.org/publications/guideline-library>
- ChPL Cortiment MMX** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX (styczeń 2015)
- ECCO 2016 ChLC (1)** Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., .. & Rieder, F. (2016). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 3-25. Dostęp (lipiec 2017): <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- ECCO 2016 WZJG (1)** Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... & Langner, C. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649-670. Dostęp (lipiec 2017): <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- ECCO 2016 ChLC (2)** Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F. J., Rogler, G., Lakatos, P. L., ... & Laureti, S. (2016). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(2), 135-149. Dostęp (lipiec 2017): <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw169>
- ECCO 2016 WZJG (2)** Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., ... & de Sousa, H. T. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(7), 769-784. Dostęp (lipiec 2017): <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx009>
- ECCO ESPGHAN 2012** Turner, D., Levine, A., Escher, J. C., Griffiths, A. M., Russell, R. K., Dignass, A., ... & De Ridder, L. (2012). Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(3), 340-361. Dostęp (lipiec 2017): http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Guidelines_2404/Management_of_Pediatric_Ulcerative_Colitis_Joint.24.pdf

ECCO ESPGHAN 2014	Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct;8(10):1179-207 https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2014.04.005
Hay 2011	Sundaram S., Hoffenberg E., Kramer R., Sondheimer J.M., Furuta G.T., Przewód pokarmowy. W: Hay Jr W.W., Levin M.J., Sondheimer J.M., Deterding R.R., Pediatria. Diagnostyka i leczenie, Tom I, Wyd. Czelej, Lublin, 2011:649-650.
Karolewska-Bochenek 2017	Karolewska-Bochenek, K., Dziekiewicz, M., & Banaszkiwicz, A. (2017). Budesonide MMX in Paediatric Patients With Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis, jix069.
Komunikat DGL	Komunikat DGL z 14.06.2017 r.: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7008.html Komunikat DGL z 23.06.2017 r.: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7011.html
Kubicka 2008	Socha J., Choroby przewodu pokarmowego, wątroby i trzustki. W: Kubicka K., Kawalec W., Pediatria, Tom I, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008:372-373.
NICE 2012	NICE clinical guideline (CG166) Ulcerative colitis: management. Dostęp (lipiec 2017) https://www.nice.org.uk/guidance/cg166
NICE 2013	NICE clinical guideline (CG152) Crohn's disease: management. Dostęp (lipiec 2017): https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/resources/crohns-disease-management-pdf-35109627942085
Obwieszczenie MZ	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 51)
Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”	Choroba Leśniowskiego-Crohna. Co warto wiedzieć? Dostęp (lipiec 2017): http://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/05/Choroba-Le%C5%9Bniowskiego-Crohna-Co-warto-wiedzie%C4%87.pdf
PTG-E 2012	Łodyga, M., Eder, P., Bartnik, W., Gonciarz, M., Kłopocka, M., Linke, K., ... & Rydzewska, G. (2012). Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Prz Gastroenterol, 7(6), 317-338. Dostęp (lipiec 2017): https://www.termedia.pl/Wytyczne-Grupy-Roboczej-Konsultanta-Krajowego-w-dziedzinie-Gastroenterologii-i-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-choroba-Lesniowskiego-Crohna,41,20205,1,0.html
Rejestr choroby Leśniowskiego -Crohna	Dostęp (lipiec 2017): http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/
Szczeklik 2015	Interna Szczeklika 2015, Medycyna praktyczna Kraków 2015, pod red. P. Gajewskiego
TCG 2015	Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., ... & Group, T. U. C. (2015). Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology, 148(5), 1035-1058. Dostęp (lipiec 2017): https://www.cag-acg.org/images/publications/cpg_toronto_consensus_on_uc_may2015.pdf
WGO 2015	Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., ... & Fedorak, R. (2012). World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. Journal of clinical gastroenterology, 46(6), 468-481. http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015-update.pdf

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search (((((((((((budesonid*[Title/Abstract]) AND ER[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND PR[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND SR[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND extended-release[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND prolonged-release[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND sustained-release[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND MMX[Title/Abstract])) OR ((budesonid*[Title/Abstract]) AND multimatrix[Title/Abstract])) OR Entocort[Title/Abstract]) OR Cortiment[Title/Abstract]) OR Cortiment MMX[Title/Abstract]	113
#12	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND ER[Title/Abstract]	12
#11	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND PR[Title/Abstract]	3
#10	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND SR[Title/Abstract]	6
#9	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND extended-release[Title/Abstract]	12
#8	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND prolonged-release[Title/Abstract]	2
#7	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND sustained-release[Title/Abstract]	30
#6	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND MMX[Title/Abstract]	30
#5	Search (budesonid*[Title/Abstract]) AND multimatrix[Title/Abstract]	6
#4	Search budesonid*[Title/Abstract]	4614
#3	Search Entocort[Title/Abstract]	31
#2	Search Cortiment[Title/Abstract]	3
#1	Search Cortiment MMX[Title/Abstract]	2

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"budesonid* extended-release".ab,kw,ti.	0
#2	"budesonid* prolonged-release".ab,kw,ti.	0
#3	"budesonid* sustained-release".ab,kw,ti.	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	"budesonid* ER".ab,kw,ti.	2
#5	"budesonid* PR".ab,kw,ti.	0
#6	"budesonid* SR".ab,kw,ti.	0
#7	"budesonid* MMX".ab,kw,ti.	51
#8	Entocort.ab,kw,ti.	64
#9	Cortiment.ab,kw,ti.	7
#10	Cortiment MMX.ab,kw,ti.	0
#11	"budesonid* multimatrix".ab,kw,ti.	0
#12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	120

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	budesonide MMX	29
#2	Cortiment MMX:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#3	Entocort:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#4	budesonid* multimatrix:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#5	#1 or #2 or #3 or #4	48

11.2 Schemat selekcji badań

