



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cortiment MMX (budezonid)
we wskazaniu:

Indukcja remisji u pacjentów z aktywnym
mikroskopowym zapaleniem jelita grubego

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4230.7.2021

Data ukończenia: 13 maja 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Ferring GmbH

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ferring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ferring GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSC	leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft vs host disease</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy
IS	istotne statystyczne
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
jw.	jak wyżej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KZJG	Kolagenowe zapalenie jelita grubego
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.)
LOCF	Ostatnia obserwacja (ang. <i>last observation carried forward</i>)
LZJG	Limfocytowe zapalenie jelita grubego
MES	mesalazyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZJ	mikroskopowe zapalenie jelit
MZJG	mikroskopowe zapalenie jelita grubego

N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p	wartość p (p-value)
PGIC i PGIS	The Patient Global Impression scale (PGI), znana także jako Subject Global Impression (SGI), która jest częścią the Clinical Global Impressions scale, (CGI)
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo (rozumiane w badaniu jako stosowanie standardu terapii)
PP	analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMCG	Spanish Microscopic Colitis Group
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UEG	United European Gastroenterology
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523. 1844 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45

5. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1. Wyniki analizy progowej	47
5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	49
5.4. Komentarz Agencji	49
6. Ocena analizy wpływu na budżet	50
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	57
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	60
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
10. Kluczowe informacje i wnioski	63
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	67
13. Źródła	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.03.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1708.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Cortiment MMX (budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg, 30 tabl., EAN 05909991205966
 - Wnioskowane wskazanie:
indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Ferring GmbH
Niemcy, D-24109, Kiel,
Wittland, 11

Wnioskodawca

Ferring GmbH
Niemcy, D-24109, Kiel,
Wittland, 11

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12 marca 2021 r., PLR.4500.1708.2020 (data wpływu do AOTMiT 12.03.2021 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cortiment MMX (budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg, 30 tabl., EAN 05909991205966

we wskazaniu:

- indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8 kwietnia 2021 r., znak OT.4230.7.2021.MKS.19, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Cortiment MMX (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego, Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.1, MAHTA Warszawa 2021
- [REDAKTOWANE] Cortiment MMX (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego, Analiza kliniczna Wersja 1.1, MAHTA Warszawa 2021
- [REDAKTOWANE] Cortiment MMX (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego, Analiza ekonomiczna Wersja 1.1, MAHTA Warszawa 2021
- [REDAKTOWANE] Cortiment MMX (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego, Analiza wpływu na system zdrowia Wersja 1.1, MAHTA Warszawa 2021

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cortiment MMX (budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg, 30 tabl., EAN 05909991205966
Kod ATC	A07EA06
Substancja czynna	budezonid
Wnioskowane wskazanie	indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego
Dawkowanie	zalecana dawka to 9 mg budezonidu raz na dobę przez okres do 8 tygodni.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania budezonidu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i mikroskopowego zapalenia jelita grubego nie jest w pełni poznany. Budezonid hamuje wiele procesów związanych ze stanem zapalnym, w tym wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym oraz ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna i nabłonka.</p> <p>W dawkach odpowiadających klinicznie dawkom prednizolonu budezonid w znacząco mniejszym stopniu hamuje czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i ma mniejszy wpływ na wskaźniki stanu zapalnego.</p> <p>Dane z badań farmakologicznych i farmakokinetycznych wskazują, że mechanizm działania tabletek Cortiment MMX opiera się na działaniu miejscowym w jelitach.</p>

Źródło: ChPL Cortiment MMX

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 stycznia 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego:</u> indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające</p> <p><u>Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (wskazanie zarejestrowane 2 września 2020 r.)</u> indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie dotyczy

Źródło: ChPL Cortiment MMX

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cortiment MMX był przedmiotem oceny w następujących wskazaniach

- Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające (zlecenie 88/2017)
- Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające (zlecenie 86/2015)

Ponadto budezonid był także oceniany we wskazaniach:

- przewlekła obturacyjna choroba płuc (zlecenie 131/2018)
- postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (wykaz opinii nt. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestracyjnych)
- dysplazja oskrzelowo-płucna (zlecenie 23/2017)
- wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia (zlecenie 76/2016)
- postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit (zlecenie 60/2016)
- postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz mikroskopowe zapalenie jelit (zlecenie 167/2015)
- leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej oraz mikroskopowe zapalenie jelita (zlecenie 285/2014)
- postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (zlecenie 95/2014)
- wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18 roku życia. (zlecenie 54/2014)
- choroba Leśniowskiego-Crohna (zlecenie 293/2013)
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego; choroba Leśniowskiego-Crohna (zlecenie 292/2013)
- Budezonid w ostrym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli u dzieci; w nawracającym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli u dzieci (zlecenie 19/2013)

Za najbardziej zbliżone do obecnego wniosku (indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego) uznano opinie i rekomendacje dotyczące stosowania budezonidu w stanach zapalnych jelit zlecenia: 60/2016, 167/2015 oraz wykaz opinii nt. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestracyjnych.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r.</p> <p>(wykaz opinii nt. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestracyjnych)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną budezonidum <u>we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL</u>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi • mikroskopowe zapalenie jelita grubego <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...)</p> <p>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.</p> <p>Stosowanie budezonidu 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 budezonidu niż mesalazyny i prednizonu. Lek uznawany jest przez ekspertów za najskuteczniejszy w rozpatrywanym wskazaniu.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 1 lutego 2016 r. (zlecenie 60/2016)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania <u>odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</u>, w zakresie leku Cortiment MMX (budesonidum) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; • mikroskopowe zapalenie jelit. <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u> (...)</p> <p>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.</p> <p>Stosowanie budezonidu 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 budezonidu niż mesalazyny i prednizonu. Lek uznawany jest przez ekspertów za najskuteczniejszy w rozpatrywanym wskazaniu.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 260/2015 z dnia 28 grudnia 2015 r. (zlecenie 167/2015)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania <u>odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</u>, leku Entocort (budesonidum) kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., EAN 5909990430314 we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; • mikroskopowe zapalenie jelit. <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u> (...)</p> <p>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych.</p> <p>Najnowsze wytyczne wskazują budezonid jako technologię rekomendowaną w pierwszej linii leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Leczenie budezonidem (w formie doustnej) zalecane jest w celu uzyskania remisji choroby, zarówno u pacjentów z zapaleniem limfocytowym, jak i kolagenowym.</p> <p>Stosowanie budezonidu zalecane jest również w celu utrzymania remisji choroby.</p>

Źródło: Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie zgodne z przedłożonymi analizami oraz zarejestrowanym wskazaniem. Poziom odpłatności prawidłowy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej. Budezonid do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy zakwalifikowany jest do dwóch różnych grup limitowych:

- W grupie 11.0, *Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid*, znajduje się produkt leczniczy Entocort (budezonid), kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg z zakresem refundacji obejmującym Chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz w ramach wskazań pozarejestacyjnych postać jelitową GVHD.
- Do grupy 11.1, *Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego* włączony jest produkt leczniczy Cortiment MMX, tabl. o przedl. uwalnianiu, 9 mg z zakresem refundacji obejmującym indukcję remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające oraz w ramach wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: postać jelitowa GVHD; indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią WZJG, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające oraz indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Ze względu na tą samą nazwę międzynarodową, podobne działania terapeutyczne i zbliżone mechanizmy działania jak i podobną skuteczność, wskazania i przeznaczenia w których są refundowane powinny zostać ujednolicone, a grupy limitowe 11.0 oraz 11.1 połączone.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego to choroby o nieznannej etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych bez zmian makroskopowych (endoskopowych) oraz radiologicznych. Do mikroskopowych zapaleń jelita grubego należą: zapalenie kolagenowe i zapalenie limfocytowe.

Źródło: *Szczeklik 2018*

Etiologia i patogenez

Przyczyny i patogenez nie są znane. Do tej pory nie znaleziono alergenu lub drobnoustroju odpowiedzialnego za te choroby. Niektóre badania sugerują udział NSLPZ w wywoływaniu kolagenowego zapalenia okrężnicy.

Źródło: *Szczeklik 2018*

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obu postaciom zapalenia jelita grubego mogą towarzyszyć inne choroby: zapalenie stawów, celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna, WZJG, choroby układowe (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina, zespół Sjögrena) oraz łuszczyca, zapalenie wątroby i cukrzyca. Obraz kliniczny MZJG może być podobny i nakładać się, względem występujących objawów z funkcjonalnym zaburzeniem jelit, a zwłaszcza z zespołem jelita drażliwego z dominującą biegunką i biegunką funkcjonalną

Objawy:

- wodnista biegunka – wypróżnienia są obfite, ale rzadko dochodzi do odwodnienia
- kurczowy ból brzucha
- nadmiar gazów jelitowych
- zmniejszenie masy ciała (śr. o ~ 5 kg).

Źródło: *Szczeklik 2018*

Epidemiologia

Brak danych epidemiologicznych dla Polski. Zgodnie z wytycznymi UEG 2020 szacowana zapadalność na MZJG wynosi 11,4 (95% CI: 9,2; 13,6) na 100 000 osobolat. Średni wiek w momencie diagnozy wynosi 60-65 lat. Wśród osób diagnozowanych obserwowana jest wyraźna przewaga kobiet względem mężczyzn (3:1–9:1)

Źródło: *UEG 2020, Miehke 2019*

Rokowanie

W przeciwieństwie do innych nieswoistych chorób zapalnych jelit, MZJG nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością lub koniecznością operacji, jednak znacząco pogarsza jakość życia pacjentów.

Źródło: *Miehke 2019*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dla pacjentów z rozpoznaniem mikroskopowe zapalenie jelita grubego na przestrzeni ostatnich lat dostępne były dwie opcje terapeutyczne – mesalazyna i budezonid. Od 01.03.2013 r. obowiązywała decyzja refundacyjna dla produktu Entocort w MZJ, następnie od 01.03.2017 r. dla Cortiment MMX, w ramach wskazań pozarejestacyjnych. Mesalazyna refundowana w MZJ była od 01.03.2013 r. Od marca 2019 roku mesalazyna nie jest dłużej refundowana w analizowanym wskazaniu, decyzja dla Cortiment wygasła z dniem 01.05.2021 r.

Obecnie (maj 2021 r.) na obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie ma żadnych produktów leczniczych refundowanych w mikroskopowych zapaleniach jelit.

W celu określenia rzeczywistej liczebności populacji wnioskowanej przeanalizowano bazy NFZ, w których zdefiniowano powiązania między zrefundowanymi produktami leczniczymi, a rozpoznaniem zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Uwzględniono zarówno kod szczegółowy K52.9 oraz szerszy zakresem kod K52, z uwagi na możliwe raportowanie ogólne pacjentów, wyszczególniono również, czy rozpoznanie było rozpoznaniem głównym czy towarzyszącym. Liczbę pacjentów ze zdiagnozowanym mikroskopowym zapaleniem jelit, u których zrefundowano produkty lecznicze zawierające budezonid w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (Cortiment MMX oraz Entocort) oraz mesalazynę w latach 2015-2020 według danych pozyskanych od NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelit, u których zrefundowano wybrane produkty lecznicze

Rok realizacji	Pacjenci z rozpoznaniem K52	Pacjenci z rozpoznaniem K52.8	Suma pacjentów	Pacjenci z rozpoznaniem głównym K52.8
2015	5 313	1 196	6 509	1 084
2016	5 727	1 370	7 097	1 218
2017	5 980	1 432	7 412	1 252
2018	7 075	1 722	8 797	1 525
2019	7 927	1 914	9 841	1 627
styczeń-czerwiec 2020*	1 915	534	2 449	450
SUMA	42 105			

* - dla roku 2020 najbardziej aktualne dostępne dane datowane są na dzień 30.06.2020 r.

Liczebność

Według danych NFZ od 2015 roku do pierwszej połowy 2020 roku budezonidem lub mesalazyną poddano leczeniu 42 105 pacjentów z rozpoznaniem innych niezakaźnych zapaleń żołądkowo-jelitowych i jelita grubego wraz z rozpoznaniem szczegółowym mikroskopowym zapaleniem jelit. Na potrzeby niniejszej analizy ograniczono się w dalszej części do pacjentów z rozpoznaniem głównym K52.8. Zauważalny jest trend wzrostowy liczebności populacji, wzrost rok względem roku od 3% do 21% (nie uwzględniając roku 2020).

Na podstawie bazy danych obliczono również średni wiek pacjentów korzystających z wybranych produktów leczniczych. Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w roku 2015 wyniósł 53,6 roku, w 2016 53,7 roku, w 2017 54,3 roku, w 2018 52,5 roku, w 2019 57,2 roku, w 2020 52,8 roku.

Udziały produktów leczniczych w refundacji

W związku z prowadzonymi pracami nad raportem zdecydowano o zobrazowaniu rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach polskich, poprzez przeanalizowanie udziału poszczególnych produktów leczniczych w refundacji u pacjentów z rozpoznaniem mikroskopowego zapalenia jelit. W analizie nie ograniczono się jedynie do obowiązującego obwieszczenia zgodnie z którym w MZJG refundowano jeden produkt leczniczy - Cortiment MMX do końca kwietnia 2021 r. w ramach wskazania off-label. W analizie uwzględniono również produkt najbardziej zbliżony do ocenianego Entocort oraz produkty lecznicze zawierające mesalazynę (Asamax, Pentasa, Salofalk), mimo że nie są to produkty zalecane przez wytyczne ani wskazane do refundacji w danym wskazaniu.

Udziały produktów leczniczych w refundacji obliczono sprowadzając wielkość zrefundowanych opakowań do dobowej dawki leku (DDD). Wyniki przedstawiono zarówno dla lat 2015-2020 jak i indywidualnie dla roku 2019, jako roku z najbardziej aktualnymi pełnymi danymi dla rocznego okresu oraz 2020 roku jako okresu czasu w którym mesalazyna nie była już refundowana w MZJ.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Dane uzyskane od NFZ – rzeczywista praktyka kliniczna leczenie MZJG w warunkach polskich

		Cortiment MMX 30 tabl.	Entocort 100 kaps.	Asamax 250 mg 100 tabl.	Asamax 250 mg 30 szt.	Asamax 500 mg 100 tabl.	Asamax 500 mg 30 szt.	Pentasa 500 mg 100 tabl.	Pentasa 1 g 60 tabl.	Pentasa 1 g 50 sasz.	Pentasa 2 g 60 sasz.	Pentasa 4 g 30 sasz.	Salofalk 500 mg 50 tabl.
2015-2020	I.op.	1765	1226	554	238	23875,5	1157	862	390	1293	344	58	4743,6
	mg/szt.	9	3	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	1	1	2	4	0,5
	DDD	9	9	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	szt./op.	30	100	100	30	100	30	100	50	60	60	30	50
	DDD/op.	30,00	33,33	16,67	5,00	33,33	10,00	33,33	33,33	40,00	80,00	80,00	16,67
	I. DDD	1765,00	408,67	92,33	39,67	7958,50	385,67	287,33	260,00	862,00	458,67	154,67	1581,20
	udział	12,38%	2,87%	0,65%	0,28%	55,83%	2,71%	2,02%	1,82%	6,05%	3,22%	1,09%	11,09%
2019	I.op.	619	210	93	35	4604	166	129	58	165	123	31	305
	I. DDD	619,00	70,00	15,50	5,83	1534,67	55,33	43,00	38,67	110,00	164,00	82,67	101,67
	udział	21,79%	2,46%	0,55%	0,21%	54,03%	1,95%	1,51%	1,36%	3,87%	5,77%	2,91%	3,58%
2020	I.op.	234	53	28	7	1385	52	37	18	39	30	8	305
	I. DDD	234,00	17,67	4,67	1,17	461,67	17,33	12,33	12,00	26,00	40,00	21,33	101,67
	udział	24,64%	1,86%	0,49%	0,12%	48,61%	1,82%	1,30%	1,26%	2,74%	4,21%	2,25%	10,70%

W analizie wykazano, że pomimo warunków refundacyjnych jakie obowiązują przy przepisywaniu produktów leczniczych, pacjenci z rozpoznaniem mikroskopowego zapalenia jelit w głównej mierze leczeni są mesalazyną, z udziałem 84,75% dla obserwacji między 2015 a 2020 rokiem oraz 78,21% dla 2019 roku, 73,50% dla 2020 r. w całkowitej liczbie zrefundowanych DDD. Z wnioskowanej technologii medycznej z roku na rok korzystało coraz więcej pacjentów, w 2015 nie zrefundowano żadnego opakowania tego produktu, następnie zrefundowano 111 opakowań produktu leczniczego Cortiment MMX w 2016 r., 300 w 2017 r., 501 w 2018 r., 619 w 2019 r. i 234 w pierwszej połowie 2020 roku.

Należy podkreślić, że pozyskane dane stanowią pewne przybliżenie sytuacji refundacyjnej w wybranych wskazaniach. W Polsce nie prowadzi się żadnych rejestrów monitorujących refundację apteczną wśród pacjentów z konkretnym rozpoznaniem zgodnym z klasyfikacją ICD-10 oraz faktycznym stanem klinicznym pacjenta. Nie ma możliwości wiarygodnego wskazania czy produkty lecznicze zawierające mesalazynę były u tych pacjentów stosowane z innych przyczyn. Analiza danych nie wykazała, żeby pacjenci stosujący Cortiment lub Entocort stosowali po prawdopodobnym niepowodzeniu mesalazynę jako leczenie drugiego rzutu, ponadto u części pacjentów stosowano budezonid po mesalazynie.

Tabela 8. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla MZJG

MZJG	[REDAKTOWANE]	prof. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii	prof. Maria Kłopotcka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 100 000 chorych (częstość wzrasta)	ok. 40 tys. stale rośnie	20 000	Dane europejskie 119/100 000, brak danych polskich, aczkolwiek można z przybliżeniem założyć, że choruje około 20-30 000 osób
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	10/100 000 mieszkańców na rok	0,8-5,2 na 100 tys.	900	Brak danych polskich, prawdopodobnie dane podobne do europejskich 11,4/100 000 ludności
Obliczenia Agencji ¹	3 827 chorych	306 – 1 990 chorych	-	4 362 chorych
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	90%	80%	ok. 90%	90%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	van Hemert S, Skonieczna-Zydecka K, Loniewski I, Szredzki P, Marlicz W. Microscopic colitis-microbiome, barrier function and associated diseases. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(3):39. doi: 10.21037/atm.2017.03.83. PMID: 29610731; PMCID: PMC5879520. Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. United European Gastroenterology Journal. August 2020 doi: 10.1177/2050640620951905	własne dane szacunkowe	własne szacunki	Szacunek własny na podstawie najnowszych wytycznych UEG (dokument w załączeniu) Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. United European Gastroenterology Journal 2020 DOI: 10.1177/2050640620951905

¹ Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego pod koniec czerwca 2020 r. ludność Polski liczyła 38 265 000 mieszkańców: Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 31 grudnia

https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/29/1/ludnosc.stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytoryalnym_na_31.12.2020.pdf

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG) <http://www.ptg-e.org.pl/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- American Gastroenterological Association (AGA) <https://gastro.org/>
- United European Gastroenterology (UEG) <https://ueg.eu/>
- European Microscopic Colitis Group (EMCG) <http://www.emcg-ibd.eu/>
- British Society Of Gastroenterology (BSG) <https://www.bsg.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29 – 30 marca 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 3 dokumenty stanowiące rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: cortiment, budesonide, microscopic colitis, guidelines, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
UEG/EMCG 2020	<p>European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations</p> <p>[Europejskie wytyczne dotyczące mikroskopowego zapalenia jelita grubego: opinie i zalecenia Zjednoczonej Europejskiej Gastroenterologii (UEG) i Europejskiej Grupy Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (EMCG)]</p> <p><u>Leczenie</u></p> <p>Budezonid jest rekomendowany w indukcji remisji u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita grubego (KZJG). (poziom dowodów: umiarkowany; poziom rekomendacji: silna)</p> <p>Budezonid jest rekomendowany w indukcji remisji u pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita grubego (LZJG). (poziom dowodów: niski; poziom rekomendacji: silna)</p> <p>Budezonid przyjmowany doustnie jest skuteczny w utrzymywaniu remisji u pacjentów z KZJG. (poziom dowodów: umiarkowany; poziom rekomendacji: silna) oraz zalecany u pacjentów z LZJG. (poziom dowodów: bardzo niski; poziom rekomendacji: silna)</p> <p>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego (MZJG) nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. (poziom dowodów: niski; poziom rekomendacji: nie dotyczy)</p> <p>Wydaje się, że ryzyko osteoporotycznych złamań kości nie jest zwiększone wśród pacjentów z MZJG leczonych budezonidem, jednak długotrwałe stosowanie może być związane ze spadkiem gęstości mineralnej kości. (poziom dowodów: niski; poziom rekomendacji: nie dotyczy)</p> <p>Mesalazyna nie jest zalecana w indukcji remisji u pacjentów z MZJG. Brak badań dla stosowania mesalazyny w podtrzymaniu remisji. (poziom dowodów: niski; poziom rekomendacji: silna)</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie loperamidu u pacjentów z MZJG. Biorąc pod uwagę udokumentowane efekty u pacjentów z przewlekłą biegunką, opinie ekspertów przemawiają za stosowaniem loperamidu w łagodnych przypadkach choroby. (poziom dowodów bardzo niski; poziom rekomendacji: silna)</p> <p>U pacjentów z MZJG, u których występuje biegunka żółciowa, zaleca się stosowanie środków wiążących kwasy żółciowe. (poziom dowodów: bardzo niski; poziom rekomendacji słaba)</p> <p>Nie zaleca się stosowania probiotyków, prednizolonu oraz innych kortykosteroidów. (poziom dowodów: niski; poziom rekomendacji: silna) Brak wystarczających dowodów, aby rekomendować salicylan bizmutu lub terapię antybiotykami w leczeniu MZJG. (poziom dowodów: bardzo niski; poziom rekomendacji: silna)</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p><i>Wysoki – Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest bliski ocenionego wpływu.</i></p> <p><i>Umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie pewni szacunku efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje możliwość, że będzie się znacznie różnił.</i></p> <p><i>Niski – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Plik rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanie efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niski – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt będzie prawdopodobnie znacznie inny od oszacowania efektu badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p><i>Silny – Większość osób powinna otrzymać zalecaną terapię (nie otrzymać w przypadku rekomendacji negatywnej). Jest mało prawdopodobne, aby pomoc w podjęciu decyzji formalnych była potrzebna, aby pomóc jednostkom w podejmowaniu spójnych decyzji z ich wartościami i preferencjami.</i></p> <p><i>Warunkowy – Dla różnych pacjentów odpowiednie będą różne opcje terapeutyczne. Pomoce decyzyjne mogą być przydatne w pomaganiu jednostkom podejmowanie decyzji zgodnych z ich wartościami oraz preferencje. Lekarze powinni spodziewać się dłuższego czasu spędzonego z pacjentami podczas podejmowania decyzji.</i></p>
AGA 2016	<p>American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis</p> <p>[Instytut Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii wytyczne postępowania w Mikroskopowym Zapaleniu Jelita Grubego]</p> <p>U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego zalecane jest leczenie budezonidem zamiast braku leczenia, w celu wywołania remisji klinicznej. (poziom rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany)</p> <p>U pacjentów z objawowym MZJG zalecane jest leczenie budezonidem zamiast mesalazyny w celu wywołania remisji klinicznej. (poziom rekomendacji: wysoki; poziom dowodów: wysoki)</p> <p>U pacjentów z objawowym MZJG w przypadku których terapia budezonidem nie jest możliwa, sugeruje się leczenie z mesalazyną w celu wywołania remisji klinicznej (poziom rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany)</p> <p>U pacjentów z objawowym MZJG w przypadku których terapia budezonidem nie jest możliwa, sugerowane jest leczenie salicylanem bizmutu. (poziom rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski)</p> <p>U pacjentów z objawowym MZJG w przypadku których terapia budezonidem nie jest możliwa, sugeruje się leczenie prednizonem (lub prednizonem) w celu wywołania remisji klinicznej. (poziom rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</p> <p>U pacjentów z objawowym MZJG nie zaleca się stosowania skojarzonej cholestyraminą i mesalazyny zamiast samej mesalazyny w celu wywołania remisji klinicznej (poziom rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski)</p> <p>U pacjentów z objawowym MZJG nie zaleca się stosowania Boswellia Serrata oraz leczenia probiotykami (poziom rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski)</p> <p>Dla pacjentów z nawrotem następujących objawów przerwanie terapii indukcyjnej MZJG zalecany jest budezonid w celu utrzymania remisji klinicznej. (poziom rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany)</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p><i>Wysoki – Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest bliski ocenionego wpływu.</i></p> <p><i>Umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie pewni szacunku efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje możliwość, że będzie się znacznie różnił.</i></p> <p><i>Niski – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Plik rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanie efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niski – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt będzie prawdopodobnie znacznie inny od oszacowania efektu badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p><i>Silny – Większość osób powinna otrzymać zalecaną terapię (nie otrzymać w przypadku rekomendacji negatywnej). Jest mało prawdopodobne, aby pomoc w podjęciu decyzji formalnych była potrzebna, aby pomóc jednostkom w podejmowaniu spójnych decyzji z ich wartościami i preferencjami.</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Warunkowy – Dla różnych pacjentów odpowiednie będą różne opcje terapeutyczne. Pomoce decyzyjne mogą być przydatne w pomaganiu jednostkom podejmowanie decyzji zgodnych z ich wartościami oraz preferencje. Lekarze powinni spodziewać się dłuższego czasu spędzonego z pacjentami podczas podejmowania decyzji.</i></p>
<p>SMCG 2015</p>	<p>Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group</p> <p>[Aktualne koncepcje dotyczące mikroskopowego zapalenia jelita grubego: oświadczenia oparte na dowodach i zalecenia hiszpańskiej grupy mikroskopowego zapalenia jelita grubego]</p> <p>Leczenie doustnym budezonidem jest zalecane w celu wywołania remisji klinicznej u pacjentów z KZJG oraz LZJG. Doustny budezonid skutecznie utrzymuje remisję u pacjentów z KZJG, którzy wcześniej zareagowali na lek.</p> <p>Mesalazyna podawana doustnie nie jest zalecana u pacjentów z KZJG w celu wywołania remisji klinicznej. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać doustną mesalazynę jako metodę indukcji remisji klinicznej u pacjentów z LZJG.</p> <p>Stosowanie loperamidu jest zalecane przy łagodnym MZJG, gdyż zmniejsza częstość stolca i nietrzymanie moczu, poprawiając w ten sposób jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem.</p> <p>Cholestyramina może być przydatna u pacjentów z MZJG, niezależnie od współistnienia nieprawidłowego wchłaniania kwasów żółciowych.</p> <p>Leczenie oktreatydem może być przydatne w wybranych przypadkach ciężkiej wodnistej biegunki wtórnej do KZJG, która nie reaguje na konwencjonalne leczenie.</p> <p>Zaleca się stosowanie leków anti-TNF-alfa (infliksymab, adalimumab) w celu wywołania remisji w ciężkich przypadkach MZJG, które nie reagują na kortykosteroidy lub immunomodulatory, jako alternatywa dla kolektomii.</p> <p>W leczeniu MZJG nie zaleca się stosowania antybiotyków.</p> <p>Stosowanie subsalicylanu bizmutu można rozważyć u pacjentów z MZJG jako metodę leczenia wywołującego remisję kliniczną.</p> <p>U pacjentów z MZJG, którzy są zależni od kortykosteroidów lub nie reagują na kortykosteroidy, zaleca się stosowanie azatiopryny.</p> <p>W celu wywołania remisji klinicznej MZJG nie zaleca się stosowania: metotreksatu, probiotyków.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

AGA – American Gastroenterological Association, KZJG – kolagenowe zapalenie jelita grubego, EMCG – European Microscopic Colitis Group; LZJG – limfocytowe zapalenie jelita grubego, MZJG – mikroskopowe zapalenie jelita grubego, SMCG – Spanish Microscopic Colitis Group; UEG – United European Gastroenterology

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie budezonidu w indukcji remisji MZJG jak również w celu utrzymania remisji lub leczenia nawrotu choroby. Stosowanie budezonidu w MZJG nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (UEG/EMCG 2020)

Zgodnie z wszystkimi odnalezionymi wytycznymi stosowanie budezonidu we wnioskowanym wskazaniu jest leczeniem pierwszego wyboru.

Wytyczne AGA 2016 sugerują leczenie MZJG mesalazyną, gdy leczenie budezonidem nie jest możliwe. Wytyczne UEG 2020 oraz SMCG 2015 wskazują, że leczenie mesalazyną nie jest zalecane

Jako inne potencjalnie przydatne terapie wymieniane są: cholestyramina, loperamid salicylan bizmutu oraz leków anti-TNF-alfa (infliksymab, adalimumab).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 12 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]	prof. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii	prof. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii
leki możliwe do zastosowania	Budezonid – pierwsza rekomendacja, stosowana jest mesalazyna, aczkolwiek brak jest badań dotyczących jej skuteczności, wyniki są ekstrapolowane przez lekarzy w praktyce klinicznej z innych stanów zapalnych jelita grubego (WZJG) dapagliflozyna (może po opublikowaniu badań także w przyszłości empagliflozyna)	steroidy systemowe	budezonid mesalazyna azatiopryna merkaptopuryna steroidy systemowe	Lek pomocniczy hamujący biegunkę- loperamid U pacjentów z m kroskopowym zapaleniem jelit i towarzyszącą biegunką chologenną zastosowanie ma cholestyramina. Należy zauważyć, że preparaty cholestyraminy, pomimo rekomendacji, nie są dostępne w Polsce i pacjenci otrzymują lek po skomplikowanej procedurze akceptacji przez konsultanta krajowego, a w większości przypadków kupują lek w krajach sąsiadujących (Niemcy, Czechy) na podstawie recepty polskich lekarzy
leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	budezonid	steroidy systemowe steroidy miejscowe	Według aktualnych wytycznych terapią o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w MZJG jest budezonid. W przypadku niepowodzenia leczenia budezonidem dopuszcza się możliwość zastosowanie tiopuryn (azatiopryny lub merkaptopuryny) lub innych leków z grupy kortykosteroidów (prednizon).	budezonid

Ekspert	[REDACTED]	prof. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii	prof. Maria Kłopočka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii
stosowane aktualnie w Polsce	budezonid (off-label)	j.w.	budezonid – najczęściej, z uwagi na fakt, że jest skuteczny i refundowany mesalazyna – obecnie rzadziej stosowana, z uwagi na brak finansowania azatiopryna merkaptopuryna steroidy systemowe	budezonid (obecnie bez refundacji); preparaty mesalazyny i sulfosalazyna – bez uzasadnienia merytorycznego; steroidy systemowe
technologie opcjonalne	mesalazyna – brak uzasadnienia merytorycznego do stosowania mesalazyny, azatiopryna – w przypadku braku efektu po budezonidzie	j.w.	mesalazyna BSC	budezonid budezonid jest jedynym właściwym leczeniem w tej grupie chorych, zarówno w indukcji, jak i podtrzymywaniu remisji
odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne	budezonid – 90% mesalazyna – 20% azatiopryna <10%	-	mesalazyna – 10% BSC rzadko 1-3%	budezonid – 50%
odsetek pacjentów stosujących technologie medyczne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	budezonid – 90% mesalazyna – 20% azatiopryna <10%	-	mesalazyna – 10% BSC 1-3%	budezonid – 100%
problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Budezonid jest stosowany off-label we wskazaniu MZJG. Wydaje się oczywiste, że refundacja powinna być utrzymana po zarejestrowaniu nowego wskazania przez firmę	Brak refundacji byłby istotnym problemem dla pacjentów	Jedyną zalecaną terapią o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie jest budezonid, którego refundacja w ramach wskazania pozarejestacyjnego (MZJG) kończy się w maju 2021 roku.	Leczenie lekiem pierwszego wyboru, budezonidem, nie jest refundowane Leczenie uzupełniające, w niektórych przypadkach cholestyraminą, mimo klinicznych wskazań i rekomendacji nie jest dostępne w Polsce. Praktycznie pacjenci z receptami wypisywanymi przez polskich lekarzy wykupują leki w Niemczech lub Czechach

3.5. Refundowane technologie medyczne


Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej w leczeniu chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego uznano, że odpowiednim komparatorem dla budezonidu w analizowanym wskazaniu jest leczenie wspomagające (BSC).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Cortiment MMX we wnioskowanym wskazaniu wskazał stosowanie mesalazyny oraz BSC.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków agencji
mesalazyna	<p>Analiza treści wytycznych klinicznych wskazuje, że jedyną opcją terapeutyczną, dla której wykazano bezsprzeczną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu MZJG jest budezonid. W przypadku pozostałych opcji terapeutycznych zapisy wytycznych nie są już tak jednoznaczne i nawet jeśli stosowanie jakiejś opcji jest zalecane, to dowody kliniczne potwierdzające ich użyteczność najczęściej są ograniczone.</p>  <p>Tym samym mesalazyna została wybrana jako komparator w niniejszej analizie.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że wybór komparatora w tej analizie jest podyktowany jedynie koniecznością spełnienia wymogów formalnych dla analiz HTA w Polsce. Zgodnie z oczekiwaniem klinicystów jak również organizacji reprezentujących pacjentów, budezonid jest niezbędny dla zapewnienia chorym dostępu do jedynej skutecznej i rekomendowanej przez wytyczne kliniczne opcji terapeutycznej i decyzja o kontynuacji jego finansowania ze środków publicznych powinna być wyłącznie formalnością.</p>	wybór niezasadny
BSC	W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.7.2021.MKS.19. jako dodatkowy komparator uwzględniono BSC (w analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości).	wybór zasadny

W ramach wezwania do uzupełnienia analiz z uwagi na niezgodności z wymaganiami minimalnymi wskazano, że mesalazyna jest nier refundowana oraz niezalecana we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Wnioskodawca wskazuje na stosowanie mesalazyny w obecnej praktyce klinicznej.

Eksperti kliniczni podkreślają brak merytorycznego uzasadnienia stosowania mesalazyny u pacjentów z MZJG. Ze względu na brak refundacji mesalazyna nie może zostać uznana za komparator dla wnioskowanej technologii. Mając na uwadze stan refundacji oraz wytyczne kliniczne zasadnym wydaje się przyjęcie BSC jako komparatora dla wnioskowanej technologii lekowej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG)	niezgodna z kryteriami włączenia	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	budezonid stosowany zgodnie z ChPL cortiment mmx w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 9 mg na dobę	inna niż wymieniona	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	mesalazyna stosowana zgodnie z ChPL	niezgodny z założonymi	mesalazyna nie jest refundowana oraz zalecana w indukcji remisji MZJG. wybór niezasadny
Punkty końcowe	odpowiedź na leczenie jakość życia profil bezpieczeństwa	niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie publikacje pełnotekstowe	przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	publikacje w językach polskim i angielski	publikacje w językach innych niż polski lub angielski	kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w dwóch podetapach. Pierwszy podetap polegał na przeszukaniu baz głównych (Medline, Embase oraz Cochrane) w celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych. Drugi podetap dotyczył przeszukania baz dodatkowych (EMA, FDA, ADRReports, URPLWMI PB, WHO UMC). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dokonano przeszukania w:

- Medline (przez Ovid)
- Embase (przez Ovid)
- The Cochrane Library

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena, w procesie nie zawarto hasła dotyczącego komparatora.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 29.03.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Główną publikacją dotyczącą porównania BUD vs PLC była publikacja Sebastian 2019, ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 publikacje opisujące badania pierwotne z randomizacją (Miehlke 2014, Miehlke 2018) dotyczące porównania skuteczności budezonidu i mesalazyny z placebo, 1 jednoramienne (Miehlke 2005) oraz 2 badania retrospektywne, przekrojowe, obserwacyjne (Loreau 2019, Gentile 2013).

Miehlke 2018 oraz Miehlke 2014 były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, randomizowanymi badaniami fazy III i dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu indukcyjnym LZJG oraz KZJG, względem mesalazyny oraz placebo.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Sebastian 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<u>Typ:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy danych:</u> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • EMBASE • CENTRAL <u>Typ badań włączonych:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCT <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • BUD (Entocort, Budenofalk) <u>Komparatory:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PLC 	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z MZJG potwierdzonym histopatologicznie 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna • odpowiedź histologiczna • jakość życia • zdarzenia niepożądane • ciężkie zdarzenia niepożądane • wyłączenia z badania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Miehle 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Dr Fa k Pharma GmbH</p>	<p><u>Typ:</u> badanie randomizowane podwójnie zaślepione z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe III fazy</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 30 ośrodków w różnych krajach Europy</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 3</p> <p><u>Randomizacja:</u> randomizacja w stosunku 1:1:1, za pomocą komputerowej listy liczb losowych, z randomizacją blokowa po 3 pacjentów</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> budezonid 9 mg raz na dobę</p> <p><u>Komparator:</u> mesalazyna 3 g dziennie placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> etap podwójnie zaślepiony – 8 tyg. etap obserwacji – 16 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci >18 r. ż. • niekrwawa, wodnista biegunka min. 12 tyg. przed randomizacją u pacjentów z nowo rozpoznany KZJG lub nawrót choroby co najmniej tydzień przed randomizacją u chorych z wcześniej rozpoznany LZJG; • ≥28 stolców w ciągu 7 dni przed randomizacją, w tym ≥20 wodnistych/miękkich stolców; • pełna kolonoskopia (lub proktosigmoidoskopia) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania; • histologicznie potwierdzone rozpoznanie LZJG (liczba limfocytów śród nabłonkowych >20w przeliczeniu na 100 komórek nabłonka) • oznaki zapalenia blaszki właściwej; • prawidłowa (tj. <10 mm) podnabłonkowa warstwa kolagenu w dobrze zachowanych próbkach <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody świadczące o występowaniu zakaźnej biegunki, biegunki spowodowanej innymi chorobami organicznymi przewodu pokarmowego (tj. KZJG, WZJG, niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, popromienne zapalenie jelita grubego, choroba Crohna, guzy lub polipy >2 cm); • celiakia (wymagane badania krwi i/lub histologia dwunastnicy); • podejrzenie limfocytowego zapalenia okrężnicy wywołanego przez leki; • nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek; • ciężkie choroby współistniejące; • czynna choroba wrzodowa; • leczenie przeciwbiegunkowe: np. loperamid, ekstrakt Boswellia Serrata, cholestyramina lub środki wypełniające w ciągu 14 dni przed randomizacją; • leczenie immunomodulatorami (np. azatiopryną, 6-merkaptopuryną, tioguaniną lub metotreksatem) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; • leczenie budezonidem, mesalazyną, sterydami lub doustnymi antybiotykami w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 57</p> <ul style="list-style-type: none"> • budezonid – 19 • mesalazyna – 19 • placebo – 19 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a definiowana jako ≤21 stolców na tydzień, w tym ≤6 wodnistych <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do remisji klinicznej • średnia liczba wodnistych stolców na tydzień, • średnia liczba dni z wodnistymi lub stałymi stolcami tygodniowo (LOCF); • ból brzucha • jakość życia • histopatologia; • bezpieczeństwo i tolerancja; • nawrót kliniczny w okresie follow-up; • odpowiedź na otwartą próbę budezonidu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Miehle 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Dr Fa k Pharma GmbH</p>	<p><u>Typ:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 31 ośrodków w różnych krajach Europy</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 3</p> <p><u>Randomizacja:</u> pacjenci przydzieleni do grup w stosunku 1:1:1 za pomocą wygenerowanej komputerowo listy losowych liczb, przygotowaną przez organizację zewnętrzną nie biorącą udziału w badaniu klinicznym.</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> budezonid 9 mg raz na dobę</p> <p><u>Komparator:</u> mesalazyna – 3 g raz na dobę placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> etap podwójnie zaślepiony – 8 tyg. etap obserwacji – 16 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 r.ż.; >4 stolce wodniste/miękkie co najmniej 4 dni w tygodniu przed rozpoczęciem badania; średnio >3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni przed początkiem badania (konieczne przerwanie stosowania leków przeciwbiegunkowych 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania); przewlekła biegunka przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; pełna kolonoskopia w ciągu ostatnich 12 tygodni* przed rozpoczęciem badania; potwierdzone histologicznie kolagenowe zapalenie jelita grubego (grubość pasma kolagenu >10 mm, zwyrodnienie nabłonka powierzchniowego); w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcji <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inne poważne choroby okrężnicy (tj. polipy >2 cm, nowotwory, choroba Crohna, WZJG, niedokrwienne zapalenie jelita grubego); w wywiadzie: częściowa resekcja okrężnicy, zakaźna biegunka, choroba trzewna (wymagane badania krwi i/lub histologia dwunastnicy) czy biegunka spowodowana innymi chorobami organicznymi przewodu pokarmowego; leczenie budezonidem, ekstraktem Boswellia Serrata, salicylanami, sterydami, antybiotykami, cholestyraminą, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; w wywiadzie: choroba nowotworowa, ciężkie choroby współistniejące, nieprawidłowa czynność wątroby lub marskość wątroby, niewydolność nerek, czynna choroba wrzodowa, nietolerancja lub oporność na badane leki; ciąża lub karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 92</p> <ul style="list-style-type: none"> budezonid – 30 mesalazyna – 25 placebo – 37 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z remisją kliniczną w 8 tygodniu badania zdefiniowana jako ≤3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna według kryteriów Hjortswang'a; remisja histologiczna; czas do remisji klinicznej; średnia liczba wodnistych lub stałych stolców na dzień; średnia liczba dni z wodnistym lub stałym stolcem tygodniowo; ból brzucha; nawrót choroby; czas do wystąpienia nawrotu; objawy choroby podczas nawrotu; remisja po leczeniu nawrotu; zmiana w liczbie wodnistych stolców; profil bezpieczeństwa

KZJG – kolagenowe zapalenie jelita grubego, LOCF- wyniki ostatnich obserwacji, LZJG – limfocytowe zapalenie jelita grubego, WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach pierwotnych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Miehlke 2018	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	pacjentów przydzielano do grup w stosunku 1:1:1 z wykorzystaniem komputerowej listy liczb losowych, z randomizacją blokową po 3 pacjentów	leki zapakowano w pudełka i kolejno numerowano dla każdego pacjenta i wydawano zgodnie z harmonogramem randomizacji.	badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem. (placebo przypominające badaną interwencję)	badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem, aby zagwarantować zaślepienie wszystkich pacjentów, badaczy, a także innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania	nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników	brak	nie zidentyfikowano
Miehlke 2014	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
	pacjenci przydzieleni do grup w stosunku 1:1:1 za pomocą wygenerowanej komputerowo listy losowych liczb, przygotowaną przez organizację zewnętrzną nie biorącą udziału w badaniu klinicznym	leki zapakowano w pudełka i kolejno numerowano dla każdego pacjenta i wydawano zgodnie z harmonogramem randomizacji.	badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem. (placebo przypominające badaną interwencję)	nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania	nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników	brak	nie zidentyfikowano

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II.

Tabela 15. Ocena jakości przeglądu systematycznego Sebastian 2019

pozycja	Ocena krytycznych domen							Ocena
	2	4	7	9	11	13	15	
Sebastian 2019	+	+	+	+	+	+	+	WYSOKA

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- w badaniu Miehlke 2018 autorzy nie przedstawili analizy statystycznej dla porównania BUD vs MES, ponieważ badanie było zaprojektowane w celu porównania obu interwencji z PLC. Zdecydowano się jednak przedstawić niniejszą publikację, ponieważ badanie to stanowi cenne, uzupełnienie danych o dodatkową subpopulację chorych;
- odnotowano stosunkowo wysoką utratę chorych w badaniach: w badaniu Miehlke 2018 po 21,1% chorych z grupy BUD i grupy MES, natomiast w badaniu Miehlke 2014 utracono tylko 6,7% z grupy pacjentów stosujących BUD i aż 36% chorych z grupy chorych stosujących MES, przy czym większość chorych utracono z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych. Należy jednak pamiętać, iż MZJG nie

należy do chorób występujących często i badania przeprowadzane są na grupach o niedużej liczebności, stąd też utrata nawet 4 chorych (badanie Miehlike 2018) może skutkować wysokim odsetkiem w stosunku do liczebności całej badanej grupy;

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń poza wymienionymi powyżej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy:

- większość wyników umożliwiających porównanie BUD z komparatorem było dostępnych wyłącznie w stosunkowo krótkim okresie obserwacji (8 tygodni), jednak jest to zgodne z zapisami ChPL. Niemożliwe było zatem porównanie w dłuższym okresie m.in. profilu bezpieczeństwa BUD względem MES. Dlatego też przedstawiono wszystkie dostępne dane z przedłużonych etapów poszczególnych badań, z badań jednoramiennych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej, tak aby możliwa była wiarygodna ocena długotrwałego efektu BUD;
- w raporcie wykorzystano badania rzeczywistej praktyki klinicznej (publikacje Loreau 2019 i Gentile 2013), w których dane zbierane były w sposób retrospektywny. Ponadto w badaniu Loreau 2019 nie podano informacji na temat dawkowania BUD, a w badaniu Gentile 2013 podano medianę dziennej dawki BUD, która wynosiła 9 mg (zakres 6-9 mg). Zdecydowano się przedstawić niniejsze publikacje, ponieważ ze względu na bardzo długi okres obserwacji (odpowiednio 9,5 lat i 4 lata) stanowią one wartościowe uzupełnienie głównej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Dowody przemawiające za wskazaniem: mikroskopowe zapalenie jelita grubego (kolagenowe zapalenie jelita grubego i limfocytowe zapalenie jelita grubego) pochodzą z badań dotyczących budezonidu w produkcji leczniczym Entocort. Jego dostępność ogólnoustrojowa jest podobna do dostępności budezonidu w produkcji Cortiment MMX. (ChPL Cortiment MMX).

Produkt leczniczy Cortiment MMX nie został wykorzystany w żadnym z przedstawionych badań, co może stanowić ograniczenie wnioskowania, szczególnie w zakresie skuteczności.

W publikacji Miehlike 2018 autorzy wskazali różnice między poszczególnymi produktami leczniczymi zawierającymi budezonid. W badaniu wykorzystany został produkt leczniczy Budenofalk uwalniający substancję aktywną w środowisku o pH 6,4 lub wyższym. Entocort zaczyna uwalniać lek w bliższym odcinku jelita czczego (pH 5,5), natomiast preparat multimatrix (Cortiment) uwalnia lek w okrężnicy (pH 7,0). Różnice w miejscu uwalniania powodują, że uzyskane w badaniu wyniki niekoniecznie muszą mieć zastosowanie dla produktów leczniczych zawierających budezonid, innych niż wykorzystane w przeprowadzonym badaniu o zmodyfikowanym pH. Autorzy publikacji ze względu na inny sposób uwalniania budezonidu w postaci multimatrix (Cortiment) wskazują na ograniczenie jego wykorzystania do leczenia WZJG.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy publikacja Sebastian 2019 została oceniona jako przegląd o niskim poziomie. Należy wskazać, że w publikacji zamieszczono schemat włączania badań wraz z liczbą badań wykluczonych oraz powodem wykluczenia. Zdaniem analityków Agencji jakość przeglądu Sebastian 2019 na podstawie oceny kluczowych kryteriów w skali AMSTAR 2 należy uznać za wysoką.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca w analizach przyjmuje jako główny komparator mesalazynę, która obecnie nie jest zalecaną ani refundowaną we wnioskowanym wskazaniu. analizowanym wskazaniu technologią medyczną, po wezwaniu wnioskodawcy do uzupełnienia analiz, wnioskodawca dodał PLC jako komparator dodatkowy. Analitycy podtrzymują stanowisko, że zasadniczym komparatorem w analizach HTA powinno być BSC (PLC).

Wyniki dotyczące porównania skuteczności BUD vs PLC w MZJG przedstawiono w publikacji Sebastian 2019. Wyniki przedstawione w przeglądzie Chande 2017 nie zawierały wyników badania Miehke 2018 ze względu na późniejszy czas publikacji. Z tego powodu wyniki dla LZJG oraz KZJG przedstawiono na podstawie badań randomizowanych, dodatkowo uwzględniając mesalazynę.

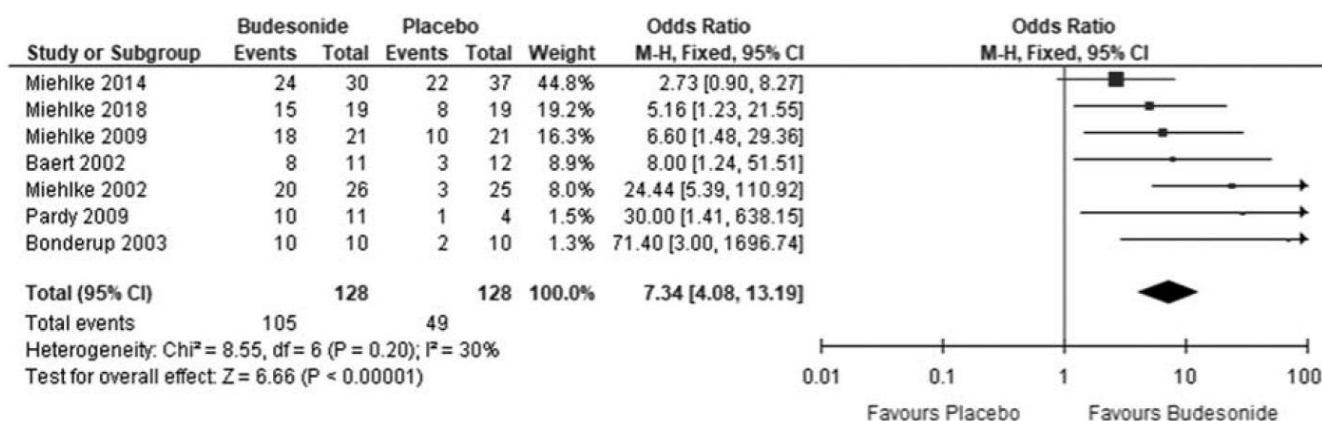
Opracowania wtórne

Sebastian 2019

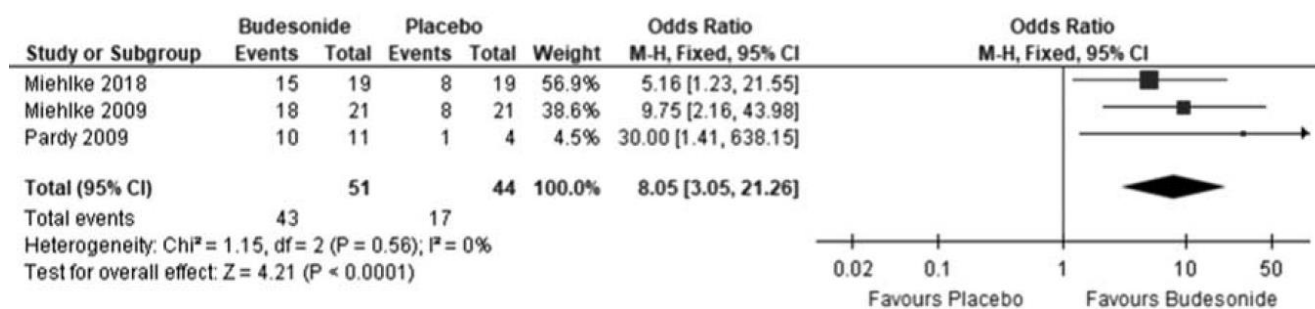
Celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania budezonidu u pacjentów z MZJG (bez rozróżnienia na KZJG i LZJG). Do przeglądu systematycznego włączono 7 badań RCT (BUD vs PLC), w tym badania opisane w publikacjach Miehke 2014 oraz Miehke 2018.

Odpowiedź kliniczna w indukcji remisji

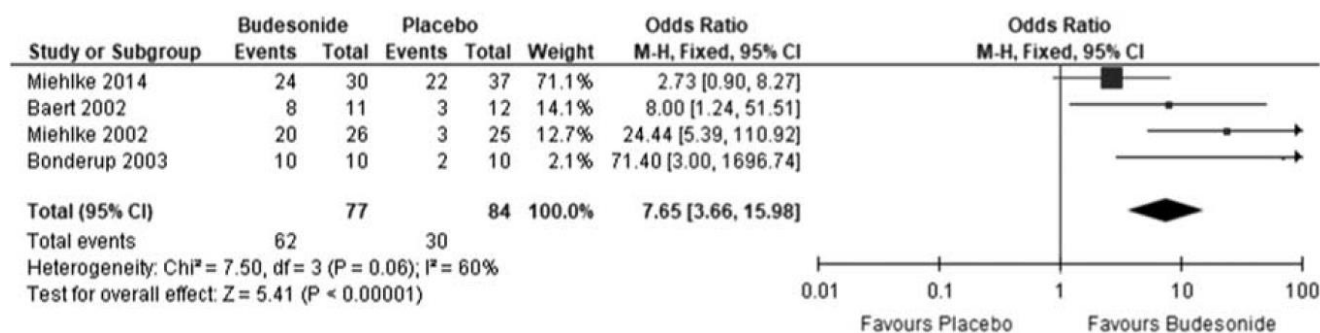
Odpowiedź kliniczna w remisji została oceniona na podstawie danych pochodzących od łącznie 256 pacjentów uczestniczących w 7 badaniach. Po 6-8 tygodniach leczenia 105 (82,03%) pacjentów leczonych budezonidem osiągnęło odpowiedź kliniczną w porównaniu z 49 (38,28%) pacjentów przyjmujących placebo. Zbiórca OR dla odpowiedzi na terapię budezonidem wynosił 7,34 [95% CI: 4,08; 13,19]. Aby przetestować wpływ badań rozróżniających MZJG na KZJG i LZJG, metaanaliza dotycząca indukcji klinicznej była podzielona ze względu na podtypy MZJG. Wyniki wykazały porównywalne OR dla obu podtypów. Połączone OR dla odpowiedzi na leczenie budezonidem w badaniach LZJG wyniosło 8,05 (95% CI: 3,05; 21,26), a w KZJG 7,65 (95% CI: 3,66; 15,98).



Rysunek 1. Odpowiedź kliniczna w indukcji remisji



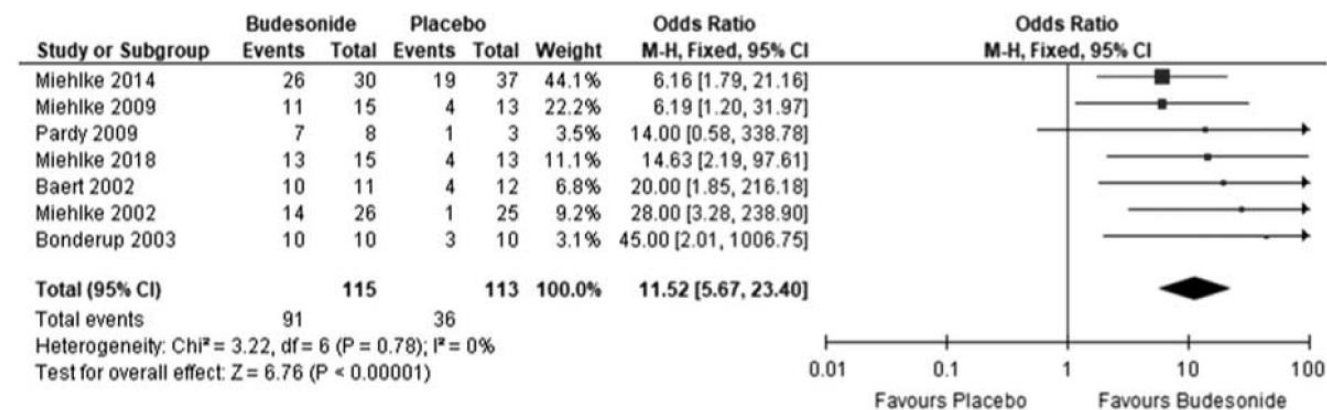
Rysunek 2. Odpowiedź kliniczna w indukcji remisji LZJG



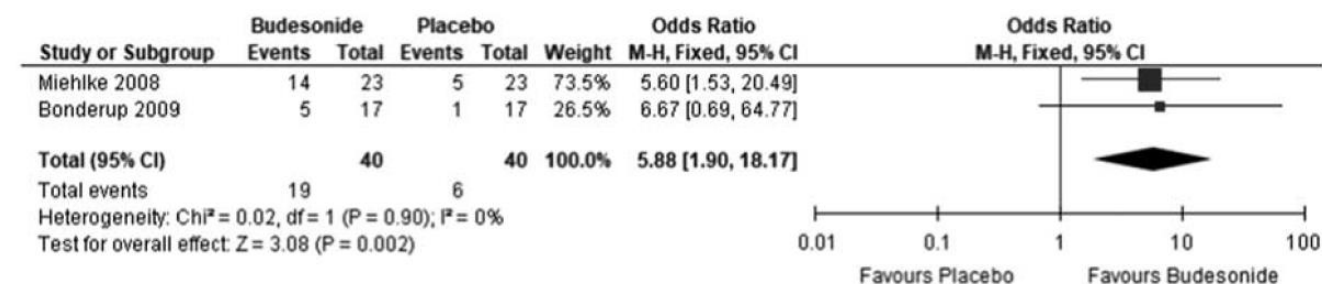
Rysunek 3. Odpowiedź kliniczna w indukcji remisji KZJG

Remisja histologiczna

Remisja histologiczna została oceniona na podstawie danych pochodzących od 228 pacjentów. Remisję histologiczną osiągnęło 91 (79,13%) pacjentów stosujących budezonid oraz 36 (31,85%) pacjentów przyjmujących placebo. Zbiorczy OR dla odpowiedzi histologicznej wyniósł 11,52 (95% CI: 5,67; 23,40), dla utrzymania remisji histologicznej (2 badania, n=80) wyniósł 5,88 (95% CI: 1,90; 18,17).



Rysunek 4. Odpowiedź histologiczna podczas indukcji remisji

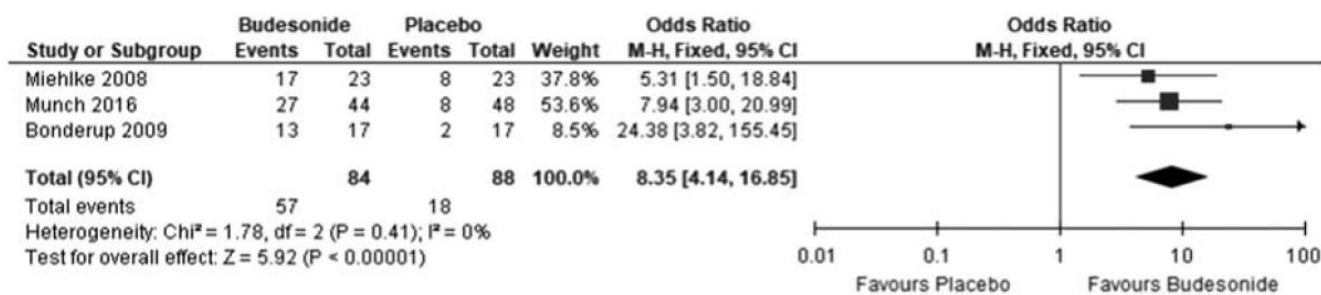


Rysunek 5. Podtrzymanie remisji histologicznej

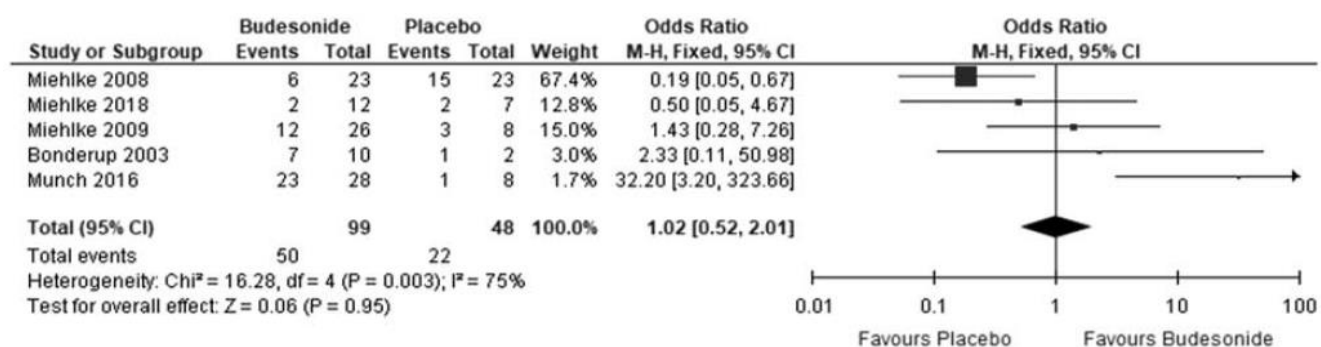
Podtrzymanie remisji klinicznej

Porównano trzy badania z łącznie 172 uczestnikami, którzy byli początkowo leczeni budezonidem w otwartej próbie 4,5–9 mg na dobę przez 6–8 tygodni z pozytywną odpowiedzią. Następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących BUD 4,5–6 mg na dobę albo placebo przez okres do 6 do 12 miesięcy. Pod koniec okresu badawczego 57 (67,9%) pacjentów leczonych budezonidem i 18 (20,5%) pacjentów leczonych placebo utrzymało się odpowiedź. Zbiórny OR wyniósł 8,35 (95% CI: 4,14; 16,85).

Nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia oceniano w czterech badaniach z udziałem 147 pacjentów. U ponad 50% pacjentów doszło do nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia budezonidem. Zbiórny OR dla nawrotu nie różniły się między osobami, które otrzymywały budezonid lub placebo (OR: 1,02; 95% CI: 0,52; 2,01). Jednak występowała znaczna heterogeniczność badań związana z różnym czasem trwania obserwacji po zaprzestaniu leczenia, w badaniach z dłuższym okresem obserwacji występowały wyższe wskaźniki nawrotów.



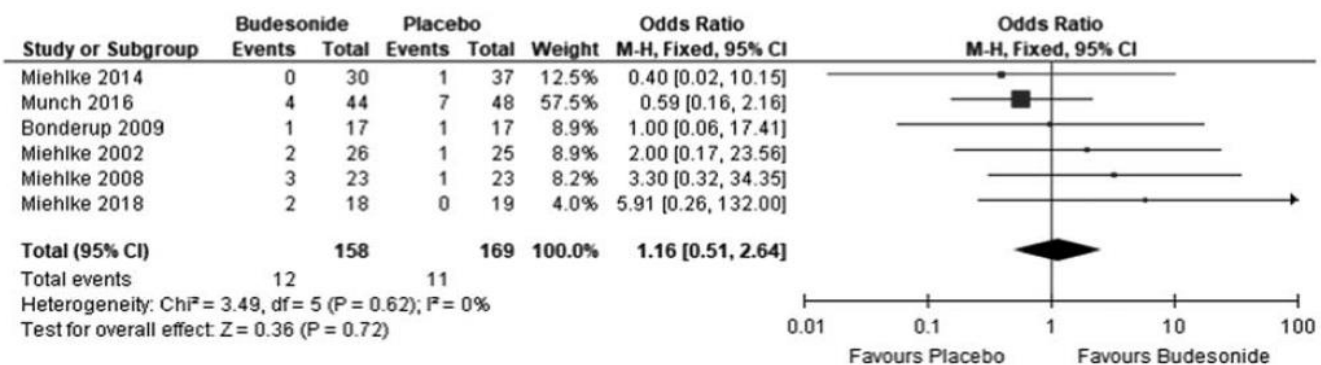
Rysunek 6. Podtrzymanie remisji klinicznej



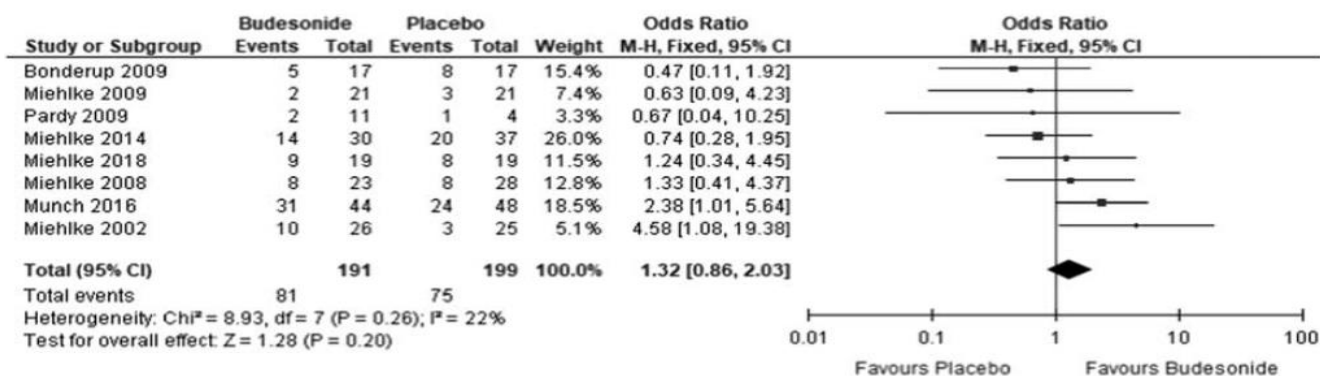
Rysunek 7. Nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia

Bezpieczeństwo

W ośmiu badaniach odnotowano zdarzenia niepożądane. Łącznie u 81 (42,41%) pacjentów, którzy otrzymali BUD wystąpiły zdarzenia niepożądane, w porównaniu z 75 (37,69%) pacjentami otrzymującymi PLC. Różnica w zbiorczym współczynniku ryzyka zdarzeń niepożądanych między BUD a PLC nie była istotna (OR: 1,32; 95% CI: 0,86; 2,03). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie BUD był ból głowy. Wycofanie się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło 12 pacjentów otrzymujących BUD i 11 otrzymujących PLC (zbiorczy OR: 1,16; 95% CI: 0,51; 2,64).



Rysunek 8. Wyłączenie z leczenia z powodu działań niepożądanych

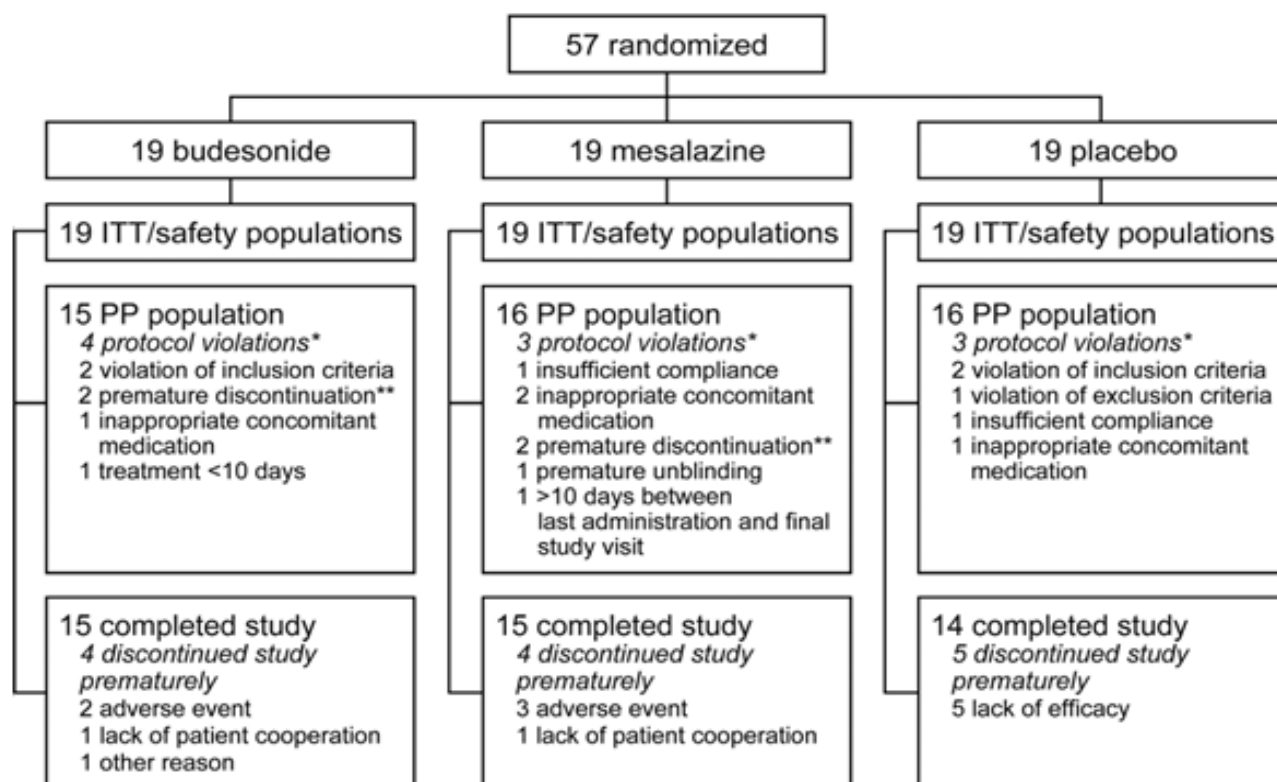


Rysunek 9. Zdarzenia niepożądane

Badania pierwotne

Badanie BUD vs MES vs PLC in Lymphocytic Colitis (Miehlke 2018)

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną, zaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Do badania włączano pacjentów od 18 roku życia, z rozpoznaniem Limfocytowego zapalenia jelita grubego. Łącznie 57 pacjentów zostało losowo przydzielonych do 1 z 3 grup otrzymujących budezonid, mesalazynę albo placebo w stosunku 1:1:1, w 30 ośrodkach gastroenterologicznych w 8 europejskich krajach. Zastosowano maskowanie. Badanie zostało podzielone na 2 części. Przebieg fazy pierwszej – zaślepionej przedstawiono poniżej.

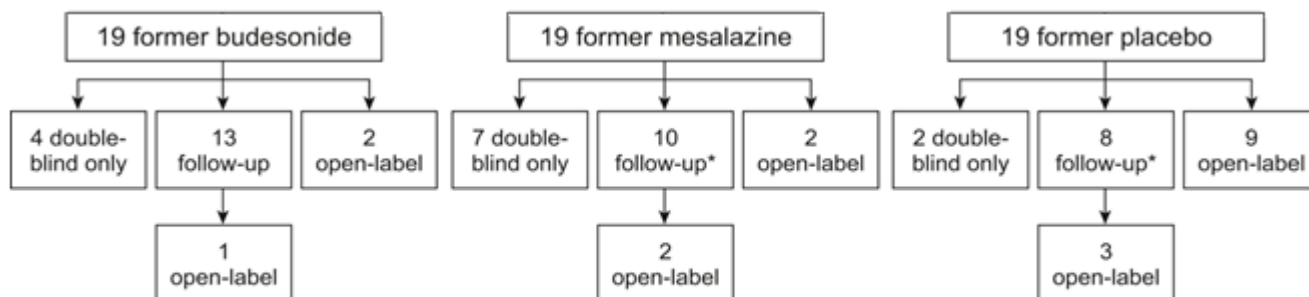


* Exclusion from the PP population was due to more than one protocol violation in some patients

** For reason other than lack of efficacy, adverse event with suspected causal relationship to study drug, or intolerable adverse event that was deterioration of study disease

Rysunek 10. Przebieg badania Miehlke 2018 faza główna

Zgodnie z planem badania pacjenci z remisją kliniczną po 8 tygodniach zaślepionej części badania byli włączani do fazy follow-up trwającej 16 tygodni, w której nie stosowano leczenia. Pacjenci, u których w ciągu trwania fazy głównej badania nie odnotowano remisji klinicznej lub w fazie follow-up wystąpił nawrót oraz pacjenci, którzy przerwali leczenie w fazie zaślepionej ze względu na brak skuteczności mieli możliwość dołączenia do otwartego badania, w którym otrzymywali budezonid w dawce 9 mg raz na dobę przed okres 4 tygodni. Do fazy follow-up zakwalifikowano łącznie 31 pacjentów, natomiast do otwartego badania 19 pacjentów, z czego 12 (63,16%) wcześniej otrzymywało placebo. Przebieg fazy follow-up przedstawiono poniżej.



* Including 1 patient who started open-label treatment then entered the follow-up phase

Rysunek 11. Przebieg badania Miehke 2018 faza follow-up

Tabela 16. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

cecha	budezonid (n=19)	mesalazyna (n=19)	placebo (n=10)
kobiety (%)	15 (78,9)	14 (73,7)	12 (63,2)
wiek (lata) średnia (SD)	60,8 (11,5)	57,4 (18,5)	59,0 (12,7)
BMI (kg/m ²) średnia (SD)	25,4 (3,7)	25,1 (3,7)	23,2 (2,5)
palenie wyrobów tytoniowych (%)	obecnie	5 (26,3)	10 (52,6)
	w przeszłości	3 (15,8)	4 (21,1)
	nigdy	11 (57,90)	5 (26,3)
nowo postawiona diagnoza (%)	7 (36,8)	7 (36,8)	8 (42,1)
czas utrzymywania się obecnych objawów (mies.) mediana (IQR)	4,4 (2,2; 10,3)	4,3 (2,4; 6,3)	6,6 (3,9; 10,7)
liczba wypróżnień/dzień w ciągu ostatnich 7 dni, średnia (SD)	5,7 (2,3)	5,1 (1,1)	5,1 (1,5)
liczba wodnistych stolców/dzień w ciągu ostatnich 7 dni, średnia (SD)	4,0 (3,0)	2,7 (1,7)	3,8 (2,0)

BMI – wskaźnik masy ciała, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe

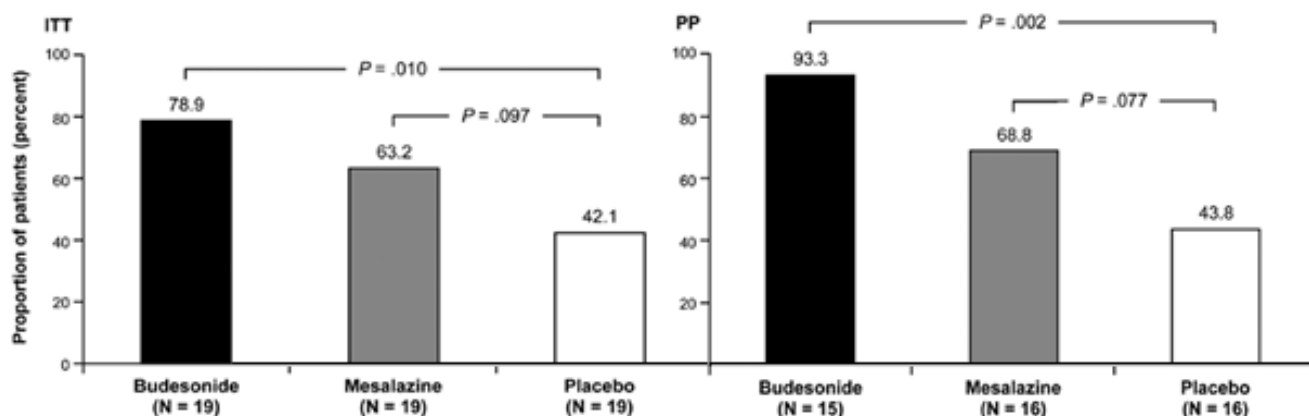
Podstawowe cechy demograficzne i kliniczne były podobne w 3 grupach leczenia, z wyjątkiem wyższego odseteka obecnych palaczy i dłuższego czasu utrzymywania się obecnych objawów w grupie placebo

Pacjentów włączonych do badania analizowano według ITT oraz PP. W ramach ITT analizowano wszystkich 57 pacjentów włączonych do badania. Jedenastu pacjentów przerwało badanie (4 BUD, 4 MES, 5 PLC). Pacjenci przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych (2 BUD, 3 MES) i zaprzestano leczenia ze względu na brak skuteczności (5 PLC). Dziesięciu pacjentów zostało wykluczonych z analizy PP ze względu na naruszenia protokołu, zatem populacja PP liczyła 47 pacjentów.

Skuteczność leczenia

Do testowania hipotezy pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono jednostronnie z istotnością statystyczną na poziomie $p=0,025$. Pozostałe pozostałe testy statystyczne przeprowadzono dwustronnie z istotnością statystyczną na poziomie $p=0,05$

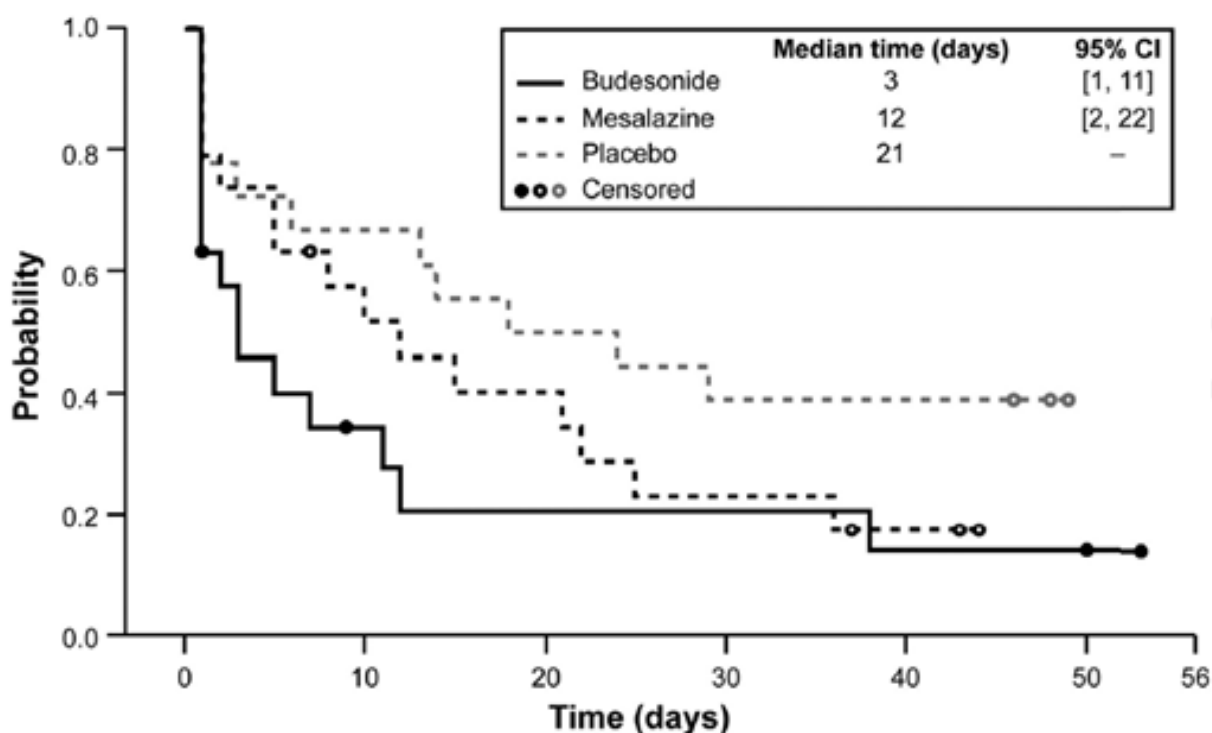
Pierwszorzędowym punktem kocowym w badaniu Miehlike 2018 była remisja kliniczna, zdefiniowana jako 21 lub mniej wypróżnień w tym nie więcej niż 6 wodnistych stolców w ciągu 7 dni przed 8. tygodniem badania lub wizytą kończącą badanie.



Rysunek 12. Skuteczność leczenia w badaniu Miehlike 2018 – remisja kliniczna w populacji ITT/PP (faza zaślepienia)

Pacjenci z grupy BUD znacznie częściej osiągnęli remisję kliniczną niż w grupie PLC. W ramach analizy ITT remisja wystąpiła u 15 (78,9%) pacjentów z grupy BUD oraz u 9 (42,1%) pacjentów z grupy PLC, wynik osiągnął istotność statystyczną ($p=0,010$).

Podobne wyniki były obserwowane w populacji PP. Remisję kliniczną osiągnęło 14 (93,3%) pacjentów stosujących BUD oraz 7 (43,8%) z grupy PLC. Różnica między grupami MES oraz PLC nie była istotna statystycznie zarówno w analizie ITT i PP.

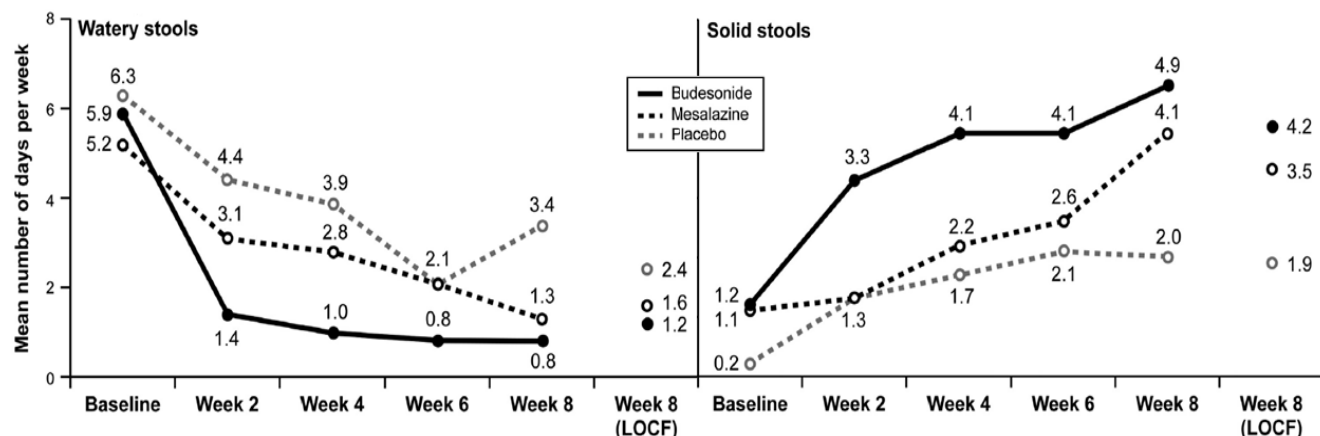


Rysunek 13. Czas do wystąpienia remisji klinicznej – skuteczność leczenia w badaniu Miehlike 2018 (ITT)

Czas do remisji klinicznej został zdefiniowany jako czas potrzebny do uzyskania średniej 3 wypróżnień w ciągu dnia, w tym mniej niż jeden wodnisty stolec ciągu ostatnich 7 dni. Górna wartość 95% CI dla PLC nie mogła zostać oszacowana.

Średni czas do osiągnięcia remisji klinicznej był znacznie krótszy w przypadku budezonidu w porównaniu z grupą placebo (ITT: 3 dni vs 21 dni, $p=0,044$). Mediana czasu do remisji w grupie mesalazyny nie różniła się istotnie od grupy placebo (ITT: 12 dni vs 21 dni, $p=0,337$).

Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była także średnia liczba wodnistych oraz stałych stolców w ciągu dnia. W grupie budezonidu średnia liczba wodnistych stolców zmniejszyła się z 4,0 (95% CI: 2,6; 5,5) na początku badania do 0,4 (95% CI: 0,0; 0,9) w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Średnia zmiana liczby wodnistych stolców od wizyty początkowej do 8. tygodnia w grupie budezonidu wynosiła 3,7 (95% CI: 2,5; 4,8), w grupie mesalazyny 2,2 (95% CI: 1,3; 3,1) i 1,7 (95% CI: 0,8; 2,5) w placebo.



Rysunek 14. Skuteczność leczenia w badaniu Miehke 2018 – średnia liczba dni w wodnistym/stałym stolcem

LOCF – ostatnia obserwacja

Ponadto zmniejszenie średniej liczby dni z wodnistymi stolcami na tydzień w grupie budezonidu było odzwierciedlone przez wzrost liczby dni ze stałymi stolcami. Średnia liczba wypróżnień w ciągu dnia z towarzyszącym ciężkim bólem brzucha lub skurczami od wizyty początkowej do 8 tygodnia (LOCF) zmniejszyła się w grupie budezonidu o 1,0 (95% CI: 0,3; 2,2), o 0,1 (95% CI: 0,0; 0,3) w grupie mesalazyny oraz o 0,1 (95% CI: 0,1; 0,2) w grupie placebo.

Badanie histologiczne na wizycie początkowej potwierdziło rozpoznanie limfocytowego zapalenia jelita grubego u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 2 pacjentów z grupy budezonidu. Średnia liczba limfocytów śród nabłonkowych wyniosła 34,0 w grupie BUD, 42,1 w grupie MES i 43,3 w grupie PLC. Średnia grubość pasma kolagenu wynosiła odpowiednio 5,0 μm , 4,1 μm i 3,8 μm w punkcie początkowym. Badane grupy były jednorodnie pod względem stopnia stanu zapalnego błony śluzowej jelita grubego na początku badania. Biopsje były wykonane ponownie 8. tygodniu u 42 pacjentów. Remisję histologiczną uzyskano u 13 (68,4%) z 15 pacjentów stosujących budezonid ($p=0,008$ vs PLC), 5 (26,3%) pacjentów stosujących MES oraz 4 z 13 pacjentów z grupy placebo. W 8. tygodniu średnia (SD) liczba limfocytów śród nabłonkowych wyniosła w nabłonku powierzchniowym wen wszystkich segmentach okrężnicy wyniosła: BUD – 16 (7), MES – 31 (19) oraz PLC – 38 (21).

Trzydziestu jeden pacjentów zostało włączonych do obserwacji bez leczenia (faza follow-up), z których 27 osiągnęło remisję pod koniec fazy zaślepionej. W trakcie w fazie obserwacji 7 (25,9%) z 27 pacjentów doświadczyło nawrotu choroby. Nawrót wystąpił u 2 (16,7%) z grupy BUD, 3 (37,5%) z grupy MES i 2 (28,6%) z grupy PLC.

Dziewiętnastu pacjentów zostało włączonych do leczenia otwartej fazy, w tym 6 pacjentów z powodu nawrotu choroby w okresie follow-up, 2 pacjentów wykluczono ze względu na niezgodności z kryteriami włączenia. Remisję kliniczną pod koniec 4-tygodniowej fazy otwartej osiągnęło w 15 (88,2%) z 17 pacjentów, w tym 2 (66%) przyjmujących wcześniej budezonid, 4 (100%) przyjmujących wcześniej mesalazynę oraz 9 (90%) pacjentów przyjmujących wcześniej placebo.

Bezpieczeństwo

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane w badaniu Miehlike 2018 – faza zaślepienia [l. pacjentów (%)]

AE	BUD	MES	PLC
	N=19	N=19	N=19
AE ogółem	9 (47,4)	13 (68,4)	8 (42,1)
AE podejrzane o związek z leczeniem	3 (15,8)	3 (15,8)	4 (21,1)
SAEs*	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (5,3)
SAEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (10,5)	3 (15,8)	-
ból jamy brzusznej	-	1 (5,3)	1 (5,3)
ból górnej części jamy brzusznej	1 (5,3)	-	1 (5,3)
niestrawność	1 (5,3)	-	1 (5,3)
nudności	-	1 (5,3)	2 (10,5)
zmęczenie	-	2 (10,5)	-
infekcje i zakażenia	2 (10,5)	6 (31,6)	4 (21,1)
zawroty głowy	-	1 (5,3)	1 (5,3)
ból głowy	1 (5,3)	2 (10,5)	-
zdarzenia wymagające konsultacji	3 (15,8)	1 (5,3)	-
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	4 (21,1)	1 (5,3)
ból pleców	-	1 (5,3)	1 (5,3)
zaburzenia psychiczne	2 (10,5)	-	1 (5,3)
w tym zaburzenia snu	2 (10,5)	-	-
zaburzenia nerek i ukł. moczowego	-	2 (10,5)	1 (5,3)
zaburzenia w obrębie skóry i tkanek podskórnych	-	2 (10,5)	2 (10,5)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 47,4% pacjentów z grupy BUD oraz u odpowiednio u 68,4% i 42,1% pacjentów z grupy MES i PLC.

Zdarzenia niepożądane które mogły mieć związek z leczeniem zaobserwowano u 3 pacjentów w grupie budezonidu. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów w grupie budezonidu (zakażenie dróg moczowych i przemijający atak niedokrwienny), 2 pacjentów z grupy mesalazyny (ostre zapalenie trzustki i bóle śródstopia) i 1 pacjenta w grupie placebo (nadużywanie alkoholu). Wartość średniego poziomu kortyzolu w 8. tyg. badania w grupie BUD wynosiła 12,9 mg (11,8 mg na początku badania), w grupie MES 16,8 mg (15,6 mg na początku badania), w grupie PLC 12,1 mg (12,9 mg na początku badania). Inne zmiany w parametrach nie zostały uznane za istotne klinicznie w żadnej z grup.

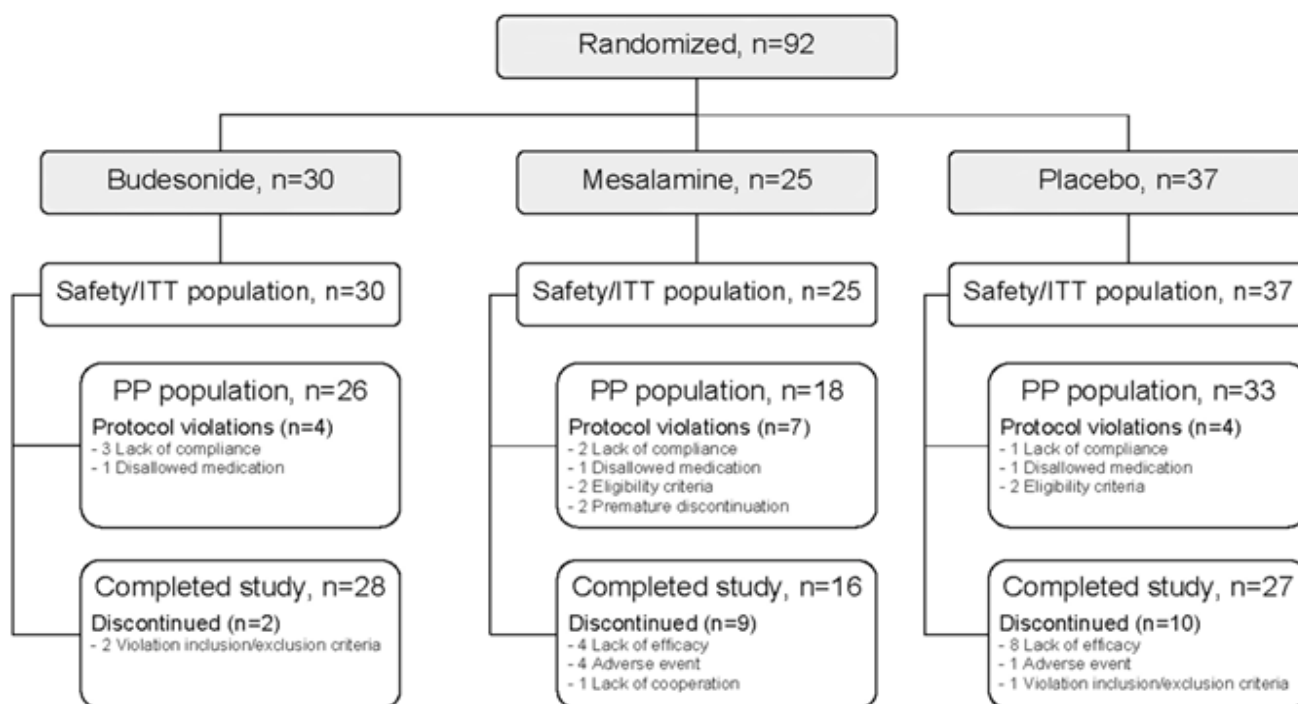
W fazie follow-up wystąpiły dwa zdarzenia niepożądane (hemoroidy, pogorszenie martwicy jałowej głowy kości udowej) u 2 pacjentów (wcześniej przyjmujący mesalazynę i placebo). Oba zdarzenia niepożądane były poważne i uznane za niezwiązane z poprzednim leczeniem. Pięć zdarzeń niepożądanych u 5 pacjentów wystąpiło podczas otwartej fazy leczenia z czego żadne nie miało poważnego lub ciężkiego przebiegu.

Jakość życia

Średnia wartość Short Health Scale (SHS) dla obciążenia objawami poprawiło się o 42 mm od wartości wyjściowej do tygodnia 8 (95% CI 23–61), 36 (95% CI 22–49) i 21 (95% CI: 3; 38) odpowiednio w grupie budezonidu, mesalazyny i placebo, co stanowi znaczną poprawę w każdej grupie. Podobnie, pozostałe 3 wymiary zdrowia SHS (funkcja społeczna, zmartwienia związane z chorobą i ogólny dobrostan) wskazują na większą poprawę w grupie budezonidu, natomiast różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

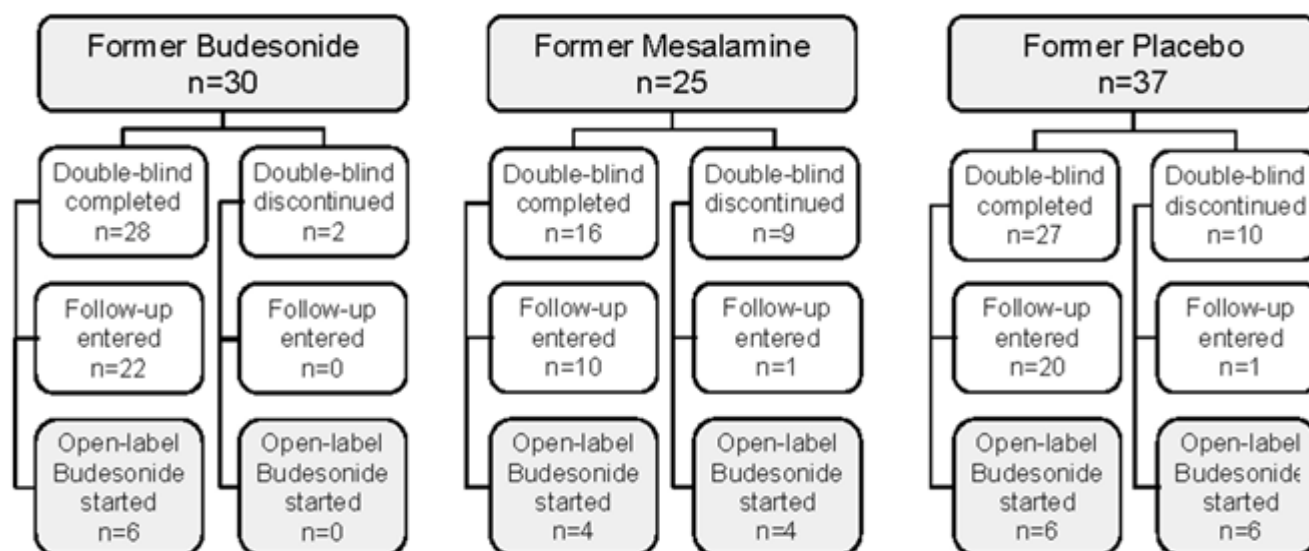
Badanie BUD vs MES vs PLC in Collagenous Colitis (Miehlke 2014)

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną, zaślepioną, wielośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Do badania włączano pacjentów od 18 roku życia, z rozpoznaniem kolagenowego zapalenia jelita grubego. Łącznie 92 pacjentów zostało losowo przydzielonych do 1 z 3 grup otrzymujących budezonid (n=30), mesalazynę (n=25) oraz placebo (n=37), w 30 ośrodkach gastroenterologicznych w 8 europejskich krajach. Zastosowano maskowanie. Badanie zostało podzielone na 2 części. Przebieg fazy pierwszej – zaślepionej przedstawiono poniżej.



Rysunek 15. Przebieg badania Miehlke 2014 faza zaślepiona

Zgodnie z planem badania pacjenci z remisją kliniczną po 8 tygodniach zaślepionej części badania byli włączani do fazy follow-up trwającej 16 tygodni, w której nie stosowano leczenia. Pacjenci, u których w ciągu trwania fazy głównej badania nie odnotowano remisji klinicznej lub w fazie follow-up wystąpił nawrót oraz pacjenci, którzy przerwali leczenie w fazie zaślepionej ze względu na brak skuteczności mieli możliwość dołączenia do otwartego badania, w którym otrzymywali budezonid w dawce 9 mg raz na dobę przed okres 4 tygodni. Do fazy follow-up zakwalifikowano łącznie 54 pacjentów, natomiast do otwartego badania 26 pacjentów. Przebieg fazy follow-up przedstawiono poniżej.



Rysunek 16. Przebieg badania Miehke 2014 faza follow-up

Tabela 18. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

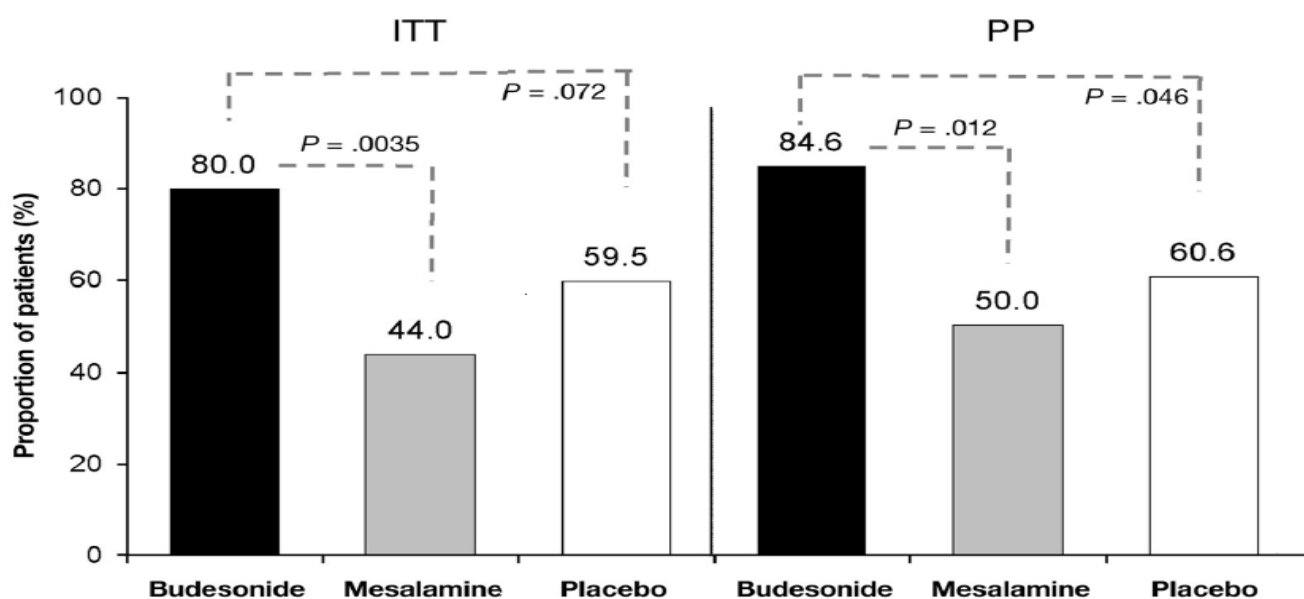
cecha	budezonid (n=30)	mesalazyna (n=25)	placebo (n=37)	
kobiety (%)	25 (83,3)	18 (72,0)	33 (89,2)	
wiek (lata) średnia (SD)	62,0 (13,1)	56,4 (13,3)	57,8 (12,3)	
BMI (kg/m ²) średnia (SD)	25,2 (4,4)	25,1 (5,0)	24,2 (4,1)	
palenie wyrobów tytoniowych (%)	obecnie	8 (26,7)	11 (44,0)	12 (32,4)
	w przeszłości	7 (23,3)	4 (16,0)	10 (27,0)
	nigdy	15 (50,0)	10 (40,0)	15 (40,5)
czas utrzymywania się obecnych objawów (lata) średnia (sd)	2,7 (3,9)	4,7 (7,5)	3,7 (4,8)	
nowo postawiona diagnoza	21 (70,0)	19 (76,0)	25 (67,6)	

BMI – wskaźnik masy ciała, SD – odchylenie standardowe

Pacjentów włączonych do badania analizowano według ITT oraz PP. Z badania utracono łącznie 21 pacjentów: BUD – 2(6,7%); MES – 9 (36,0%); PLC – 10 (27,0%). Piętnastu pacjentów zostało wykluczonych z analizy PP ze względu na naruszenia protokołu, w wyniku czego populacja PP liczyła 77 osób.

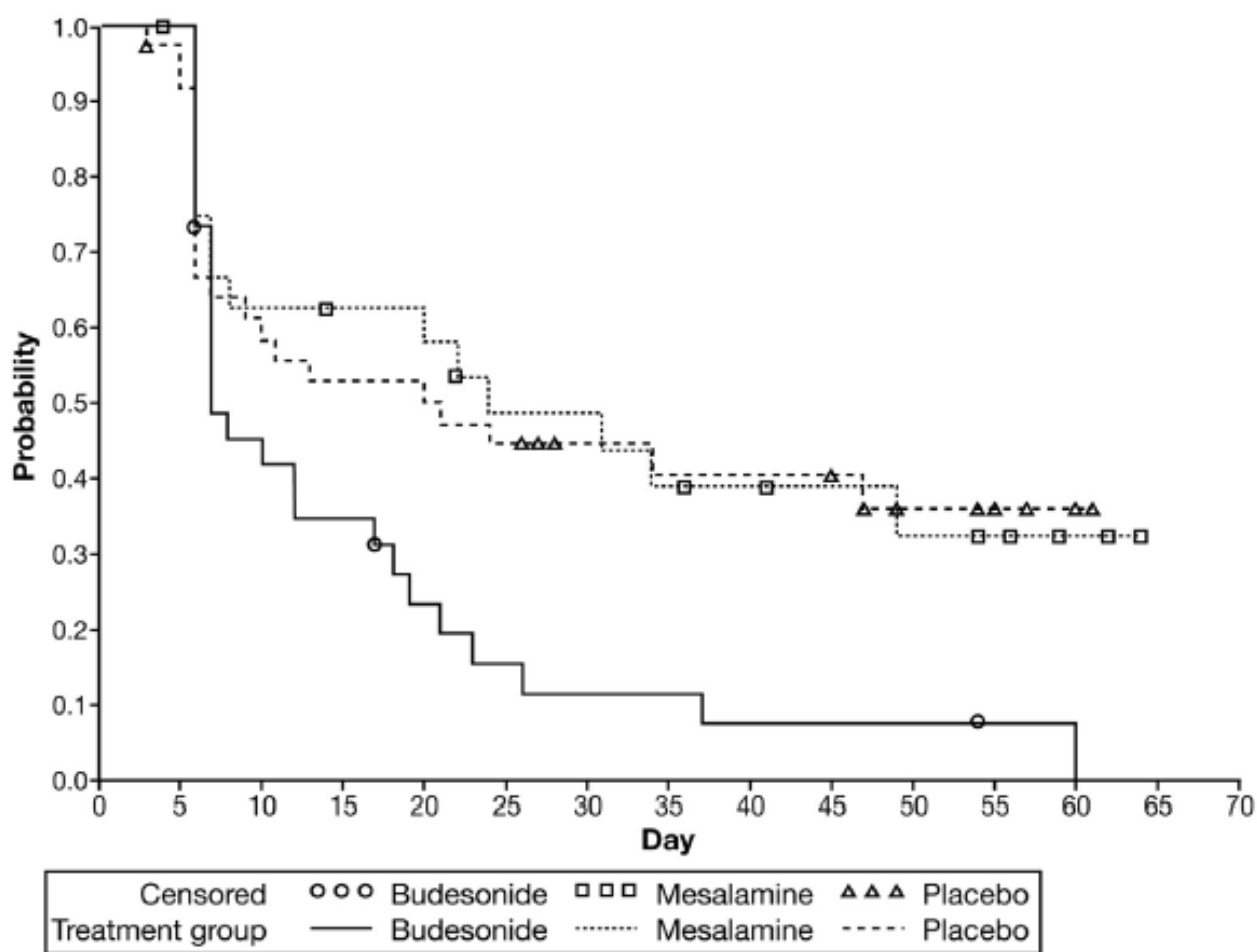
Skuteczność leczenia

Pierwszorzędownym punktem kocowym w badaniu Miehke 2014 była remisja kliniczna, zdefiniowana jako średnio nie więcej niż 3 wypróżnienia na dobę, w ciągu tygodnia poprzedzającego wizytę.



Rysunek 17. Skuteczność leczenia w badaniu Miehle 2014 – remisja kliniczna w populacji ITT/PP (faza zaślepienia)

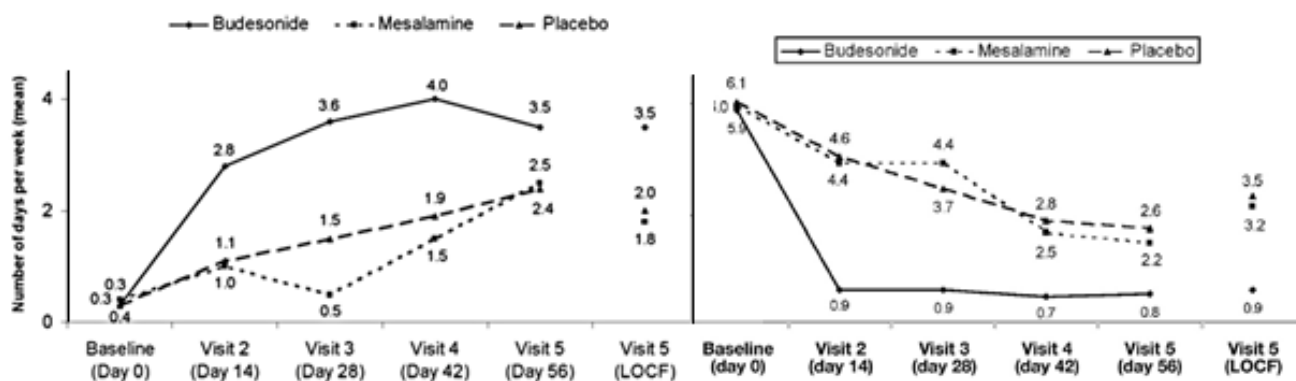
Pacjenci z grupy BUD znacznie częściej osiągnęli remisję kliniczną niż w grupie PLC. W ramach analizy ITT remisja wystąpiła u 80% pacjentów z grupy BUD oraz u 59,5% pacjentów z grupy PLC, wynik nie osiągnął istotności statystycznej ($p=0,072$). W ramach analizy PP były obserwowane wyniki, remisję kliniczną osiągnęło 84,6 % pacjentów stosujących BUD oraz 60,6% pacjentów z grupy PLC, wynik istotny statystycznie ($p=0,046$). Różnica między grupami BUD oraz MES wskazuje na istotną przewagę budesonidu zarówno w analizie ITT jak i PP.



Rysunek 18. Czas do wystąpienia remisji klinicznej

Średni czas do osiągnięcia remisji klinicznej był znacznie krótszy w przypadku budezonidu w porównaniu z grupą placebo (7 dni vs 21 dni, $p=0,014$). Mediana czasu do remisji w grupie mesalazyny nie różniła się istotnie od grupy placebo (24 dni vs 21 dni, $p=0,0071$).

Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była średnia liczba wodnistych oraz stałych stolców w ciągu tygodnia. W grupie budezonidu średnia wodnistych stolców zmniejszyła się z 29,7 do 2,4. Jednocześnie wzrosła liczba stałych stolców z 0,3 do 6,7 tygodniowo.



Rysunek 19. Skuteczność leczenia w badaniu Miehke 2014 – średnia liczba dni w wodnistym stolcem

LOCF – ostatnia obserwacja

Ponadto zmniejszenie średniej liczby dni z wodnistymi stolcami na tydzień w grupie budezonidu było odzwierciedlone przez wzrost liczby dni ze stałymi stolcami. Średnia liczba dni w wypróżnieniu w ciągu dnia z towarzyszącym ciężkim bólem brzucha od wizyty początkowej do 8 tygodnia zmniejszyła się w grupie budezonidu z 1,8 do 0,8 ($p=0,047$).

Pięćdziesięciu czterech pacjentów zostało włączonych do obserwacji bez leczenia (faza follow-up), w trakcie której 19 pacjentów (35%) doświadczyło nawrotu ze średnim czasem do wystąpienia nawrotu choroby wynoszącym 58 dni. Średnia liczba wypróżnień w nawrocie wyniosła 24,4 na tydzień. Po 4 tygodniach fazy otwartej, w której podawano budezonid wszystkim uczestnikom badania, 14 pacjentów uzyskało remisję kliniczną (74%) wg. kryteriów Hjortswanga.

Średnia grubość pasma kolagenowego w 3 grupach badanych i stopień przewlekłego zapalenia blaszki właściwej były podobne na początku badania. Przeanalizowano dane dotyczące podgrupy pacjentów, u których biopsje pobrano ze wszystkich 5 odcinków okrężnicy ($n = 42$). Grubość pasma kolagenowego > 10 mm była obecna we wszystkich 5 segmentach okrężnicy u 71,4% pacjentów, w 4 segmentach u 11,9%, w 3 segmentach u 9,5% oraz tylko w 1 lub 2 segmentach u 4,8% pacjentów. Znaczna większość pacjentów miała co najmniej łagodne zapalenie limfoplazmatyczno-komórkowe w 4 lub 5 segmentach okrężnicy. Remisję histologiczną po leczeniu stwierdzono u 87% pacjentów przyjmujących budezonid, u 50% otrzymujących placebo i 45% pacjentów przyjmujących mesalazynę. W grupie BUD 78% pacjentów, u których obserwowano remisję kliniczną występowała także remisja histologiczna. Nie zaobserwowano korelacji między remisją kliniczną i histologiczną u pacjentów przyjmujących mesalazynę (dane nieprzedstawione).

Bezpieczeństwo

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w badaniu Miehke 2014 – faza zaślepienia [l. pacjentów (%)]

AE	BUD	MES	PLC
	(N=30)	(N=25)	(N=37)
AE ogółem	14 (47)	17 (68)	20 (54)
ból jamy brzusznej	-	-	2 (5)
ból górnej części jamy brzusznej	-	1 (4)	1 (3)
niestrawność	3 (10)	3 (12)	1 (3)

AE	BUD	MES	PLC
	(N=30)	(N=25)	(N=37)
zaparcia	-	1 (4)	1 (3)
wymioty	-	2 (8)	2 (5)
wzdęcie żołądka	-	1 (4)	1 (3)
infekcje i zakażenia	6 (20)	6 (24)	9 (24)
zawroty głowy	1 (3)	2 (8)	-
ból głowy	4 (13)	4 (16)	4 (11)
gorączka	-	2 (8)	-
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 (13)	1 (4)	4 (11)
odwodnienie	-	2(8)	-
zaburzenia psychiczne	1 (3)	1 (4)	1 (3)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 47% pacjentów z grupy BUD oraz u odpowiednio u 68% i 54% pacjentów z grupy MES i PLC. Żadne z AE nie zostały ocenione jako związane z leczeniem budezonidem, natomiast 5 zdarzeń niepożądanych w grupie MES oraz 2 w grupie PLC, zostały ocenione jako związane z leczeniem. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały infekcje, ból głowy i niestrawność. Żaden z pacjentów stosujących BUD nie doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych, w grupie MES i PLC było to odpowiednio trzech oraz jeden pacjent. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało ocenione jako związane z leczeniem.

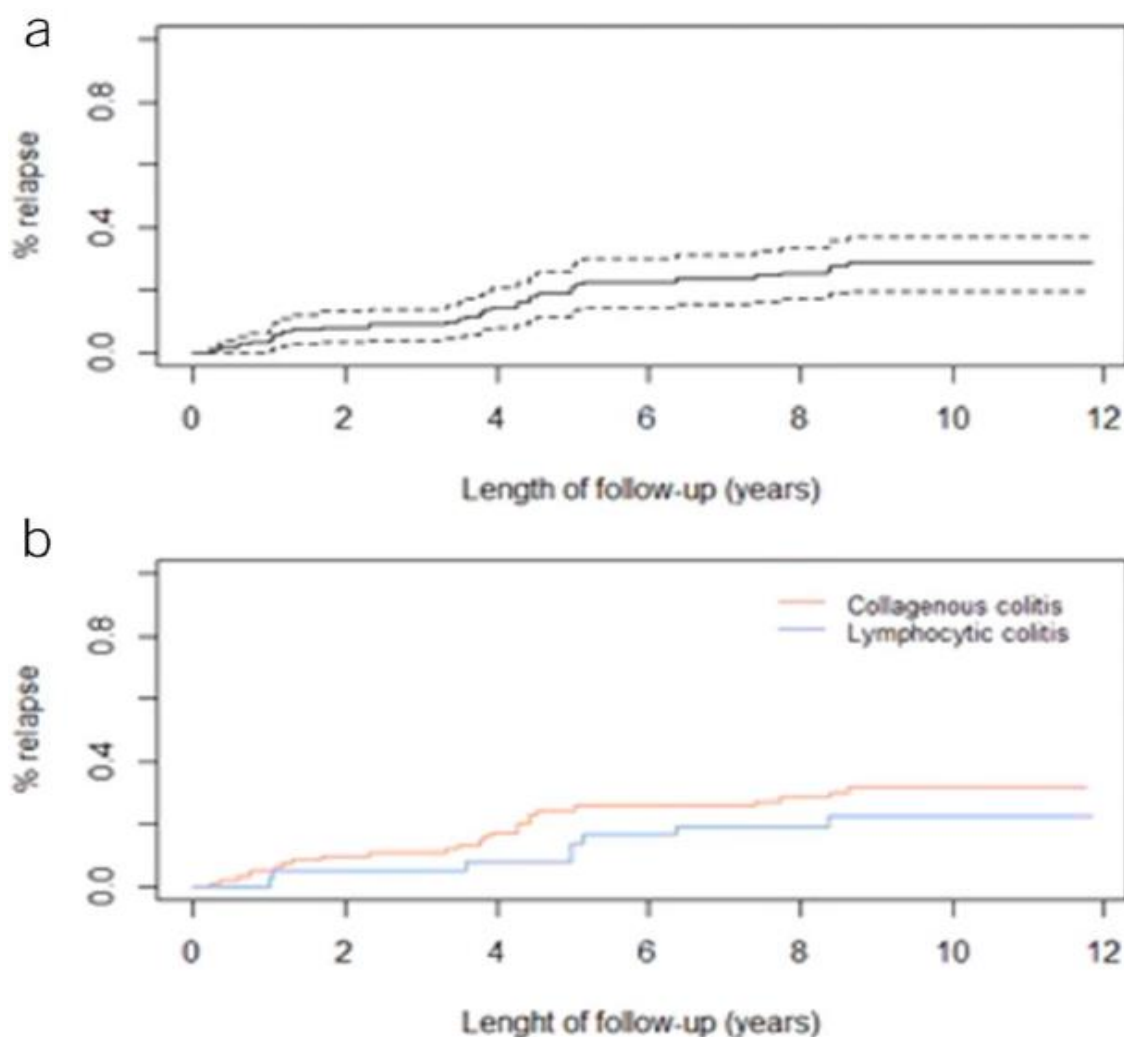
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Loreau 2019

Badanie Loreau 2019 to retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym wykorzystano dane pacjentów z nowym rozpoznaniem MZJG, we francuskim departamencie Sommy w okresie od 1 stycznia 2005 r. do 31 grudnia 2007 r. Chorzy stosowali następujące leki: 31 (23,8%) chorych kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), kortykosteroidy ogólnoustrojowe, leki immunosupresyjne, leki przeciwbiegunkowe, leki przeciwwydzielnicze, cholestyraminę, antybiotyki, probiotyki. Ponadto u niektórych chorych nie zastosowano leczenia lub jedynie odstawiono leki związane z zaostrzeniem objawów MZJG. Budezonid stosowało 74 (56,9%) ze 130 pacjentów włączonych do badania (w tym 87 pacjentów z KZJG i 43 LZJG). Mediana wieku wynosiła 63 lata, większość (77,7%) pacjentów włączonych do badania stanowiły kobiety. Mediana liczby wypróżnień na dobę wynosiła 5.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 9,6 lat (7,6; 10,6). Większość pacjentów była obserwowana przez prywatnych gastroenterologów (80%). Trzydziestu siedmiu pacjentów z MC (28,5%) doświadczyło łącznie 53 nawrotów. Skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu wyniosło 3,2% (0,1%; 6,3%) po 1 roku, 20,8% (13,0%; 27,9%) po 5 latach i 23,6% (15,3%; 31,0%) po 7 latach (a). Mediana czasu do pierwszego nawrotu wyniosła 3,9 roku (1,2; 5). W czasie 7 lat prawdopodobieństwo nawrotów wyniosło 25% dla KZJG oraz 19% dla LZJG ($p=0,47$) (b). U ośmiu pacjentów (6%) zmieniono diagnozę w trakcie obserwacji, 6 z KZJG na LZJG i 2 z LZJG na KZJG. Dwudziestu pięciu pacjentów (19%) zmarło podczas obserwacji; żadna śmierć nie była powiązana z MZJG.



Rysunek 20. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego nawrotu MZJG (a) oraz KZJG i LZJG (b)

Mediana czasu trwania początkowego leczenia budezonidem wynosiła 92 dni (70; 168). Trzydziestu pacjentów (40,5% pacjentów leczonych budezonidem) wymagało więcej niż jednego cyklu leczenia, a 4 (5,4%) wykazywało oporność na budezonid. Jeden pacjent był skutecznie leczony azatiopryną przez 2,5 lat (oporność na budezonid). Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych budezonidu. Pięciu pacjentów (16%) odstawiło mesalazynę z powodu działań niepożądanych (ostre zapalenie trzustki, toksyczność wątrobowa i hematologiczna, reakcja alergiczna, nietolerancja pokarmowa).

Gentile 2013

Badanie Gentile 2013 to retrospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne. Celem badania było porównanie wyników leczenia MZJG kortykosteroidami z leczeniem budezonidem oraz prednizonem.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 4 lata (0,2; 14,0). Mediana dawki budezonidu wyniosła 9 mg (6-9 mg). Odnotowano 82,5% chorych z całkowitą odpowiedzią oraz 14% chorych z częściową odpowiedzią na terapię BUD. Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią był istotnie statystycznie wyższy w przypadku chorych leczonych BUD w porównaniu z chorymi stosującymi prednizon ($p=0,02$). Mediana czasu do wystąpienia nawrotu po leczeniu BUD wyniosła 63,5 dni. Spośród 71 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, u 50 (70,4%) wystąpił nawrót po odstawieniu steroidów.

Po 397 osobolatach obserwacji 73 pacjentów z danymi długoterminowymi, 47 (64,4%) wymagało leczenia podtrzymującego kortykosteroidami. Z pozostałych 23 pacjentów, którzy nie mieli nawrotu, 6 (26%) pozostało w remisji bez leczenia, podczas gdy 17 (74%) było leczonych lekami przeciwbiegunkowymi, mimo że nie wystąpiły u nich nawroty objawowe.

Miehlke 2005

Badanie przedstawione w publikacji Miehlke 2005 było otwartym badaniem jednoramiennym, długookresowym, przeprowadzonym wśród 37 pacjentów od 10.2001 r. do 04.2004 r. Pacjenci, którzy uzyskali remisję kliniczną po zastosowaniu budezonidu, po wstępnej fazie podwójnie zaślepionej lub po fazie crossover z otwartą próbą kwalifikowali się do dalszej oceny. Z pacjentami kontaktowano się retrospektywnie, dane zbierano za pomocą standardowych kwestionariuszy, ponadto kontaktowano się z miejscowym lekarzem ogólnym i/lub gastroenterologiem w celu dalszego zebrania danych. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy (zakres 7,5; 29 mies.).

Pięćdziesięciu jeden pacjentów zostało włączonych do wstępnego badania klinicznego, łącznie 39 pacjentów stosowało budezonid (23 w fazie zaślepionej, 16 w ramach otwartej próby crossover). Po 6 tygodniach leczenia remisję kliniczną osiągnęło łącznie 33 (85%) pacjentów stosujących budezonid, 20 (87%) pacjentów w fazie zaślepionej i 13 pacjentów (81%) w ramach otwartej próby. Żaden z pacjentów nie stosował niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jeden pacjent z utrzymującą się remisją kliniczną zmarł 4 miesiące po zaprzestaniu leczenia, w wyniku zatorowości płucnej niezwiązanej z leczeniem KZJG.

W ramach badania uzyskano 32 odpowiedzi pacjentów i 22 kwestionariusze wypełnione przez lekarzy. W trakcie follow-up łącznie u 20 pacjentów (16 kobiet) zaobserwowano nawrót kliniczny, skumulowany wskaźnik nawrotów wyniósł 61%. Pozostałych 12 (39%) pacjentów osiągnęło stabilną remisję kliniczną bez leczenia przez okres co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu terapii budezonidem.

Nie zaobserwowano różnicy między wskaźnikami klinicznego nawrotu choroby między pacjentami, którzy otrzymali budezonid w fazie zaślepionej i otwartej. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu klinicznego wynosiła 2 tygodnie (zakres: 1–104, średnia: 10 tygodni) po zaprzestaniu leczenia, większość nawrotów (88%) wystąpiła w ciągu 3 miesięcy od zaprzestania leczenia. Mediana częstości wypróżnień w czasie nawrotu wynosiła pięć na dobę (średnia: 6,7). Pięciu pacjentów (25%) zgłosiło ból brzucha w połączeniu z nawrotem biegunki. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że wiek pacjenta <60 lat był czynnikiem ryzyka klinicznego nawrotu (OR=7,4, 95% CI: 1,01; 54,6; p=0,048). Ponadto istniała tendencja do wyższego ryzyka nawrotu u pacjentów z dużą aktywnością stanu zapalnego w esicy po zakończeniu leczenia budezonidem (OR=6,2, p=0,075).

W porównaniu z poprzednim badaniem histologicznym, tj. pod koniec leczenia budezonidem, u czterech pacjentów odnotowano poprawę (20%), u czterech pacjentów odnotowano pogorszenie (20%), u jednego pacjenta nie zaobserwowano zmiany w badaniu histologicznym. Informacje o ponownym leczeniu pacjentów z nawrotem były dostępne w 16 przypadkach (80%). Trzynastu pacjentów (80%) było leczonych według uznania miejscowego lekarza pierwszego kontaktu i/lub miejscowego gastroenterologa doustnym budezonidem w dawkach w zakresie od 3 do 9 mg na dobę, w zależności od ciężkości objawów. Zgłoszono, że wszyscy pacjenci zareagowali na leczenie. Pozostali pacjenci byli leczeni mesalazyną (n=1), bizmutem (n=1) lub lekami przeciwbiegunkowymi (n=1).

Wybrane informacje na podstawie ChPL Cortiment MMX

Dowody przemawiające za wskazaniem: mikroskopowe zapalenie jelita grubego (kolagenowe zapalenie jelita grubego i limfocytowe zapalenie jelita grubego) pochodzą z badań dotyczących budezonidu w produkcie leczniczym Entocort. Jego dostępność ogólnoustrojowa jest podobna do dostępności budezonidu w produkcie Cortiment MMX

Produkt leczniczy Cortiment MMX należy stosować ostrożnie u chorych z infekcjami, nadciśnieniem, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, jaskry lub każdym innym stanem, w którym glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u chorego wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza, którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Zaburzenia czynności wątroby mogą wpływać na eliminację glikokortykosteroidów, w tym budezonidu, powodując większą dostępność ogólnoustrojową. Należy rozważyć możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Potencjalne działania ogólnoustrojowe obejmują jaskrę.

W razie konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki według uznania lekarza prowadzącego.

Leczenie produktem leczniczym Cortiment MMX powoduje mniejsze ogólnoustrojowe stężenie steroidów niż standardowa terapia doustnymi glikokortykosteroidami. Przejście z innej terapii steroidowej może prowadzić do wystąpienia objawów związanych ze zmianą ogólnoustrojowego stężenia steroidów. W fazie odstawiania niektórzy chorzy mogą mieć złe samopoczucie z powodu występowania niespecyficzných objawów, takich jak ból mięśni i stawów. Jeśli, w rzadkich przypadkach, wystąpią takie objawy, jak uczucie zmęczenia, ból głowy, nudności i wymioty, należy podejrzewać niedostateczne ogólne działanie glikokortykosteroidów. W takich przypadkach konieczne jest czasami przejściowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnym.

Ponieważ glikokortykosteroidy mają działanie immunologiczne, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cortiment MMX może zmniejszać reakcję immunologiczną na szczepionki.

Należy unikać równoczesnego podawania ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można by również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cortiment MMX. Po spożyciu znacznej ilości soku grejpfrutowego (który hamuje aktywność izoenzymu CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit) dostępność ogólnoustrojowa budezonidu podanego doustnie zwiększała się około dwukrotnie. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4, należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas stosowania budezonidu (inne soki, takie jak sok pomarańczowy lub jabłkowy, nie hamują aktywności izoenzymu CYP3A4).

Produkt leczniczy Cortiment MMX zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli u chorego występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Produkt leczniczy Cortiment MMX zawierają laktozę jednowodną i nie powinny być przyjmowane przez chorych z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały zidentyfikowane dla glikokortykosteroidów:

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

Ciąża

Dane dotyczące bardzo dużej liczby zastosowań wziewnej postaci budezonidu w okresie ciąży nie wskazują na niepożądane działania leku. Mimo braku danych dotyczących przebiegu ciąży po podaniu doustnym, biodostępność po podaniu doustnym jest mała. W badaniach na zwierzętach glikokortykosteroidy podawane w dużych dawkach okazały się szkodliwe. Produkt leczniczy Cortiment MMX powinien być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Budezonid przenika do mleka ludzkiego. Leczenie podtrzymujące budezonidem w postaci wziewnej (200 lub 400 mikrogramów dwa razy na dobę) u karmiących kobiet z astmą powoduje znikomą ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid niemowląt karmionych piersią.

W badaniu farmakokinetycznym szacowana dawka dobowa dla niemowląt wynosiła 0,3% dobowej dawki dla matek przy obu badanych wielkościach dawek, a średnie stężenie w osoczu u niemowląt oszacowano na 1/600 stężenia stwierdzanego w osoczu matek, zakładając pełną biodostępność u niemowląt po podaniu doustnym.

Wszystkie stężenia budezonidu w próbkach osocza niemowląt były poniżej granicy wykrywalności.

Na podstawie danych dotyczących wziewnej postaci budezonidu oraz faktu, że budezonid wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne w terapeutycznych odstępach dawkowania po podaniu wziewnym, doustnym i doodbytniczym terapeutycznych dawek budezonidu, oczekuje się, że narażenie karmionego piersią dziecka jest małe. Dane te uzasadniają nieprzerwane stosowanie budezonidu podawanego doustnie i doodbytniczo w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment MMX® na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów po leczeniu budezonidem.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej z orzeszków ziemnych lub którąkolwiek substancję pomocniczą:

- Kwas stearynowy (E570)
- Lecytyna sojowa (E322)
- Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
- Hydroksypropyloceluloza (E463)
- Laktoza jednowodna
- Krzemionka koloidalna uwodniona (E551)
- Magnezu stearynian (E470b)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 11.05.2021 r. nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w ChPL Cortiment MMX.

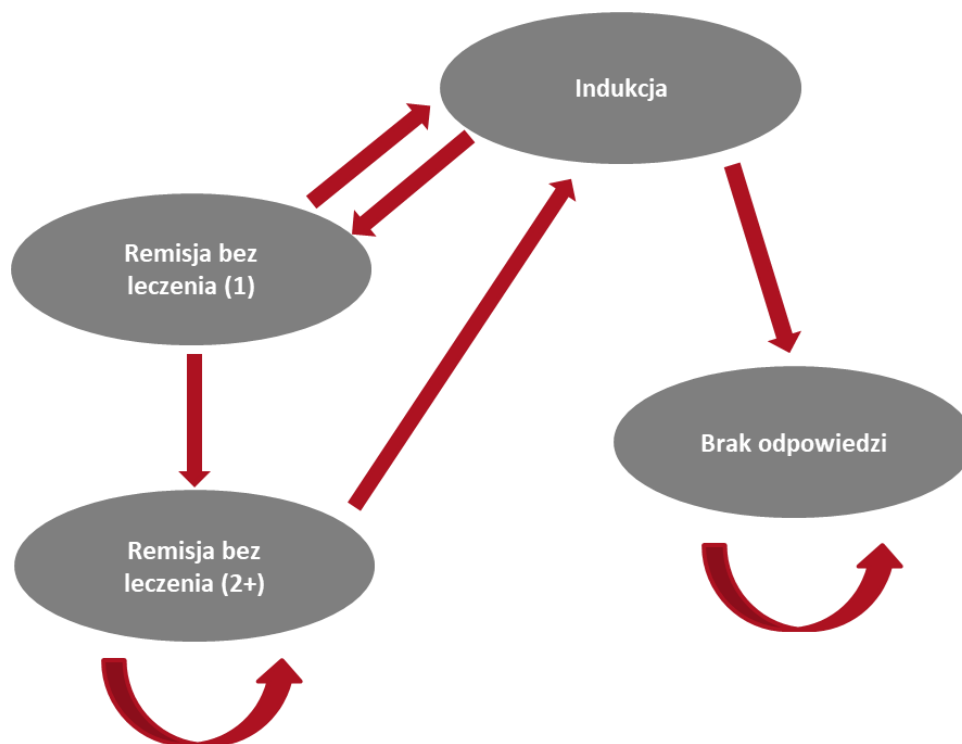
5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce budezonidu (Cortiment MMX) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano budezonid (BUD) z mesalazyną (MES) w rocznym horyzoncie czasowym. Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta). Model Markowa ze stanami indukcja, remisja bez leczenia (1 cykl), remisja bez leczenia (cykle 2+), brak odpowiedzi i zgon. W przypadku braku odpowiedzi pacjenci stosują mesalazynę, prednizon, azatioprynę lub leczenie objawowe.



Rysunek 21. Schemat modelu wnioskodawcy bez stanu zgon

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badań Miehlike 2008, Miehlike 2014, Miehlike 2018 oraz Sebastian 2019.

Uwzględnione koszty

Koszty leków, monitorowania i hospitalizacji.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej za Hjortswang 2011.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	BUD	MES
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, [redacted]

5.2.1. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Cortiment MMX, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące wyższości nad refundowanym komparatorem (BSC), zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 UoR.

5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. W analizie deterministycznej testowano [redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej [redacted]

Z uwagi na brak refundacji mesalazyny w MZJG wnioskodawca został poproszony o przedstawienie porównania z BSC. [redacted]

[redacted] Pełnopłatna mesalazyna była jednak stosowana w kolejnej linii w przypadku braku odpowiedzi.

² 155 514 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Mesalazyna nie jest refundowana w MZJG. Wnioskodawca przedstawił porównanie z BSC w ramach analizy wrażliwości.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont roczny.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jednokierunkowa analiza deterministyczna i analiza probabilistyczna.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

Wybrany przez wnioskodawcę komparator, mesalazyna, nie jest refundowana ani zalecana w MZJG (patrz rozdziały 3.4.1 *Rekomendacje i wytyczne kliniczne* oraz 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Wnioskodawca został poproszony o przedstawienie porównania z BSC, które uwzględnił w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca przyjął jednak, że mesalazyna będzie stosowana w kolejnej linii w przypadku braku odpowiedzi. Wątpliwości budzi również zasadność hospitalizacji pacjentów, zarówno z aktywną postacią choroby, jak i w przypadku braku odpowiedzi na leczenie. Należy zwrócić uwagę na rozbieżne opinie ekspertów klinicznych dot. hospitalizacji w ankiecie przedstawionej przez wnioskodawcę.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przedstawił publikację Loreau 2019 opisującą długoterminowe badanie retrospektywne 130 francuskich pacjentów z MZJG. Wnioskodawca przedstawił porównanie danych wejściowych do modelu oraz uwzględnionych w modelowaniu założeń, odnotowując wysoki poziom zgodności przyjętych założeń. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznych AOTMiT walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp)”³.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z wątpliwościami dot. komparatora, stosowania niezalecanej mesalazyny w kolejnej linii leczenia oraz częstości hospitalizacji analitycy Agencji przetestowali łączny wpływ tych parametrów na wyniki analizy.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną Kolec 2018, w której porównano stosowanie BUD z BSC w MZJG. Stosowanie BUD było droższe i lepsze, a różnica QALY wyniosła 0,06. Wnioskodawca wskazuje na zbliżoną konstrukcję obydwu modeli.

³ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016, s. 38, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cortiment MMX (budezonid) w indukcji remisji u dorosłych chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. Wnioskodawca przedstawił również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horizont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym indukcja remisji u pacjentów z MZJG prowadzona jest z wykorzystaniem ocenianej technologii medycznej finansowanej przez pacjentów (brak refundacji) oraz zakładanych udziałów komparatorów (mesalazyną i BSC). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji produktu Cortiment MMX oraz modyfikacji struktury udziałów komparatorów. Wnioskodawca proponuje kwalifikację do istniejącej grupy limitowej: 11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, argumentację przedstawia w załączniku (8.1. *Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej* AWB wnioskodawcy). Dyskusja analityków Agencji dotycząca połączenia grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających budezonid została zawarta w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącego warunków objęcia refundacją.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w wersji bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej, dawkowania ocenianej interwencji oraz komparatorów, parametrów skuteczności klinicznej, schematu leczenia, uwzględnienia dodatkowych opcji terapeutycznych i modyfikacji kosztów i częstości hospitalizacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana została oszacowana uwzględniając dane dotyczące chorobowości dla łagodnej i umiarkowanej postaci WZJG oraz MZJG, przyjęto także, że u wszystkich rozważanych chorych na WZJG, niewystarczająca będzie terapia 5-ASA.

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana we wnioskowanym wskazaniu przy założeniu, pozytywnej decyzji refundacyjnej, została oszacowana na podstawie prognozowanych dla budezonidu udziałów w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej.

Udziały

Udziały technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych zebranych od ekspertów w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę. W analizie podstawowej uwzględniono komparatory główne – mesalazynę oraz BSC.

Koszty

Model analizy wpływu na budżet uwzględniał koszty leków, monitorowania, oceny skuteczności oraz hospitalizacji. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty podania i przepisania leku, koszty diagnostyki uznano za nieróżniące. W przypadku BSC założono brak aktywnego leczenia, przy czym wycenę kosztów przyjęto jak dla mesalazyny. W analizie wrażliwości dla scenariusza istniejącego, w perspektywie wspólnej uwzględniono również koszt budezonidu jako cenę opakowania leku Entocort równą 370,28 zł.

W AWB uwzględniono w ramach scenariusza analizy wrażliwości koszt komparatora nieuwzględnionego przez analizę ekonomiczną – loperamid. Przyjęto, że loperamid będzie podawany chorym zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Loperamid WZF. Koszt na cykl w perspektywie NFZ oszacowano na 14,07 zł, w perspektywie wspólnej na 28,19 zł. Należy mieć na uwadze, że loperamid jest zalecany jako leczenie wspomagające (objawowe) nacelowane na leczenie ostrej i przewlekłej biegunki.

W celu oszacowania kosztów komparatorów dodatkowych uwzględnionych w wariantcie analizy wrażliwości niniejszej analizy wpływu na budżet, założono, że skuteczność wyróżnionych opcji terapeutycznych (steroidy systemowe, leki immunosupresyjne oraz loperamid) będzie równa skuteczności mesalazyny, co w ocenie analityków Agencji jest postępowaniem niezasadnym.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym (WZJG oraz inne wskazania pozarejestrycyjne)	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (porównanie z BSC) [zł]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (porównanie z BSC) [zł]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz zebrane dane NFZ
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy dwu letni zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, przedstawionej w rozdz.5 niniejszego opracowania
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia przyjęte przez wnioskodawcę zostały skonstruowane w oparciu o [redacted] [redacted] [redacted] wątpliwości wzbudza definicja BSC przyjęta w analizach wnioskodawcy, niejednokrotnie eksperci wskazali BSC oraz leczenie objawowe jako odrębne opcje terapeutyczne, mimo że opcje zawierają się w sobie
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	wnioskodawca w analizach przyjmuje jako główny komparator mesalazynę, która obecnie nie jest zalecaną ani refundowaną w analizowanym wskazaniu technologią medyczną, po wezwaniu wnioskodawcy do uzupełnienia analiz, wnioskodawca dodał BSC (PLC w badaniach klinicznych) jako komparator dodatkowy. Analitycy podtrzymują stanowisko, że zasadniczym komparatorem w analizach HTA powinno być BSC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	struktura przedstawionego przez wnioskodawcę zarówno scenariusza istniejącego jak i przyszłego wydaje się być mało prawdopodobna dane dotyczące Polskiej praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	założenia nie są spójne z obliczeniami przeprowadzonymi w ramach AWB, w wariantcie maksymalnym oszacowań wnioskowana wiekość dostaw może być niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów był ograniczony, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

[REDACTED]

- dla dodatkowych komparatorów uwzględnionych w analizie wrażliwości (steroidy systemowe, leki immunosupresyjne oraz loperamid) założono, że ich skuteczność i profil bezpieczeństwa będzie taki sam jak dla mesalazyny;
- Założenie o przyporządkowaniu jedynie rocznych kosztów terapii (koszty 7 cykli, przy długości cyklu 8 tygodni) w dwuletnim horyzoncie czasowym może łączyć się z pewnymi ograniczeniami. Założenie o braku ekstrapolacji kosztów terapii w niniejszej analizie wpływu na budżet na kolejny rok analizy, jest założeniem konserwatywnym.

Ograniczenia wskazane przez analityków

- wnioskodawca wraz z ankietowanymi ekspertami klinicznymi wskazuje na brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia MZJG w populacji polskiej. Z uwagi na wysoką heterogeniczność [REDACTED] szacunki populacji docelowej na podstawie należy uznać za niewystarczające, szczególnie w kwestii braku jakiegokolwiek zmiany w populacji nowych chorych korzystających z leczenia w analizie podstawowej. Przedstawienie możliwości wzrostu populacji docelowej w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości jest działaniem nieuprawnionym, szczególnie mając na uwadze wyniki wykonanego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej. Obserwowany jest ciągły trend wzrostowy populacji z niezakaźnymi zapaleniami jelit w tym z analizowanym wskazaniem – mikroskopowymi zapaleniami jelita grubego (3-21% wzrostu liczebności rok do roku). Przyjęta przez wnioskodawcę prognoza [REDACTED] nowych pacjentów, u których konieczna jest indukcja remisji w MZJG jest [REDACTED] (prawie 10 tys. nowych pacjentów korzystających z terapii mesalazyną lub budezonidem w roku 2019). Przyjęcie wzrostu populacji na podstawie [REDACTED] nie jest uzasadnionym metodologicznie postępowaniem;
- założenia dotyczące udziału w rynku dla analizowanej technologii medycznej zostały skonstruowane w oparciu o badanie kwestionariuszowe, analizując odpowiedzi udzielone przez ekspertów zauważalna jest wysoka niejednorodność odpowiedzi, ponadto wątpliwości wzbudza definicja BSC przyjęta w analizach wnioskodawcy, niejednokrotnie eksperci wskazali BSC oraz leczenie objawowe jako odrębne opcje terapeutyczne, mimo że opcje zawierają się w sobie (przykład: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]). Mając na uwadze takie wyniki należałoby wówczas przez BSC rozumieć loperamid wskazany przez wnioskodawcę jako odrębny komparator;
- wnioskodawca w analizach przyjmuje jako główny komparator mesalazynę, która obecnie nie jest zalecaną ani refundowaną w analizowanym wskazaniu technologią medyczną, po wezwaniu

wnioskodawcy do uzupełnienia analiz, wnioskodawca dodał BSC (PLC w badaniach klinicznych) jako komparator dodatkowy. Analitycy podtrzymują stanowisko, że zasadniczym komparatorem w analizach HTA powinno być BSC, mimo że wyniki analizy rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na wysokie rozpowszechnienie stosowania mesalazyny we wnioskowanej populacji (84,75%; 2015 – 2020 r.). Opinie ankietowanych przez wnioskodawcę jak i przez Agencję ekspertów klinicznych są w tej kwestii spójne, nie ma uzasadnienia dla stosowania mesalazyny w indukcji remisji u pacjentów z MZJG, szczególnie przy dostępności rynkowej budezonidu. [REDACTED]

- wątpliwości analityków wzbudziło również założenie, że skuteczność niektórych opcji terapeutycznych (steroidy systemowe, leki immunosupresyjne oraz loperamid) będzie równa skuteczności mesalazyny. Mając na uwadze wyniki badań przedstawionych w AKL wydaje się, że mesalazyna w niektórych przypadkach wykazuje mniejsze korzyści niż placebo, stąd ekstrapolacja wyników wydaje się nie mieć uzasadnienia metodologicznego;
- obliczenia wnioskodawcy dotyczące kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z leczeniem poza farmakologicznym wnioskowanej populacji pacjentów wydają się być zawyżone. Odsetek częstości hospitalizacji (istotny ośrodek kosztowy analiz) został oszacowany na podstawie [REDACTED] z tym, że do modelu postanowiono o dwukrotnym zwiększeniu obliczonego odsetka co nie zostało skomentowane przez wnioskodawcę [REDACTED], ponadto [REDACTED], przez co przyjęcie odsetka dla rozpowszechnienia tego świadczenia wydaje się być znacznie zawyżone;
- biorąc pod uwagę wyniki analizy rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów terapia produktem leczniczym Cortiment MMX obejmowała refundację średnio 3 opakowań na pacjenta, często zrefundowano po jednym opakowaniu, maksymalnie u jednego pacjenta zrefundowano 9 opakowań na przestrzeni 3 lat, w związku z czym modelowanie efektu dla 7 cykli terapii – możliwość ciągłego leczenia pacjenta, mając na uwadze ChPL oraz wyniki przeprowadzonych badań klinicznych jest podejściem niezasadnym, model nie powinien zakładać, że w krótkim horyzoncie czasu pacjent będzie nieustannie korzystał z terapii budezonidem lub mesalazyną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Wybrano inne niż wnioskodawca warunki analizy podstawowej (komparator – BSC, perspektywa – NFZ, wzrost populacji w kolejnym roku refundacji – TAK), wyniki analizy wrażliwości dla wariantu podstawowego zostały zamieszczone w rozdziale 3. AWB wnioskodawcy. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Wnioskowanie z analizy zmienia się istotnie w jednym z rozpatrywanych scenariuszy.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte założenia do testowania scenariuszy w ramach analizy wrażliwości wydają się w niektórych przypadkach być nieuprawnionymi, zakres zmienności parametrów oraz wnioskowanie na ich podstawie o stabilności wyników jest ograniczone, szczególnie że w sytuacji dostosowania parametrów modelu wnioskodawcy (bez wprowadzania modyfikacji wartości) do oczekiwań Agencji wyrażonych w piśmie ws. wymagań minimalnych doszło do zmiany wnioskowania. Wnioskodawca nie odniósł się do tak uzyskanego wyniku w ramach AWB.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy (mając na uwadze wyniki badań klinicznych oraz obraz kliniczny wnioskowanego wskazania) nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ograniczenia zostały wskazane w stosowanych częściach AWA. W toku prac nad analizą weryfikacyjną wykazano, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pochodzące z analizy rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w oparciu o dane zgromadzone przez NFZ.

W parametrach wejściowych do modelu wnioskodawcy zmieniono: wielkość populacji docelowej, wiek pacjentów przyjęty na podstawie średniego wieku pacjentów włączanych do leczenia na przestrzeni lat 2015-2020, roczny przyrost populacji pacjentów, potencjalnie kwalifikujących się do leczenia budezonidem, udziały w rynku dla scenariusza nowego (scenariusz zakłada włączenie produktu Cortiment MMX do refundacji, korzystając z danych za pełny 2019 rok, przyjęto rzeczywiste udziały dla mesalazyny i budezonidu w refundacji), wprowadzono również najbardziej prawdopodobny odsetek hospitalizacji u pacjentów (0,09 – 1/rok).

Do obliczeń zastosowano następujące wartości przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Parametry wejściowe do obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej wnioskodawcy	Proponowana wartość parametru do analizy podstawowej
oszacowanie populacji leczonej - populacja docelowa		
wzrost liczby chorych w II roku horyzontu czasowego analizy		
udział BUD w scenariuszu nowym		
udział MES w scenariuszu nowym		
udział BSC w scenariuszu nowym		
częstość hospitalizacji: aktywna choroba		
częstość hospitalizacji: brak odpowiedzi		
Wiek początkowy		

Oszacowane wartości zostały wprowadzone do dostarczonego przez wnioskodawcę modelu w arkuszu elektronicznym (kalkulacyjnym) umożliwiającym dokonanie wszystkich obliczeń. Wykonano obliczenia w perspektywie płatnika publicznego oraz z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Przyjęto również BSC za główny komparator.

Wyniki przeprowadzonych przez analityków Agencji obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki AWB po wprowadzeniu modyfikacji przez analityków Agencji [zł]

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cortiment MMX (budezonid) we wskazaniu indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego (ICD-10 K52.8) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cortiment, budezonide, budezonidum, microscopic / collagenous / lymphocytic colitis (lub inna w zależności od wersji językowej).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania rekomendacje dla budezonidu i produktu leczniczego Cortiment MMX dotyczyły ocen dla wskazania indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX lub szerzej budezonidu we wnioskowanym wskazaniu.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Warunki objęcia refundacją	Warunki objęcia refundacją	Warunki objęcia refundacją	Warunki objęcia refundacją	Warunki objęcia refundacją
Albania	nie	nie	nie	tak	nie
Austria	nie	tak	tak	tak	tak
Belgia	tak	tak	tak	tak	tak
Chorwacja	tak	tak	tak	tak	tak
Czechy	tak	tak	tak	tak	tak
Dania	tak	tak	tak	tak	tak
Francja	tak	tak	tak	tak	tak
Niemcy	tak	tak	tak	tak	tak
Hiszpania	tak	tak	tak	tak	tak
Włochy	tak	tak	tak	tak	tak
Polska	tak	tak	tak	tak	tak
Portugalia	tak	tak	tak	tak	tak
Rumunia	tak	tak	tak	tak	tak
Słowacja	tak	tak	tak	tak	tak
Słowenia	tak	tak	tak	tak	tak
Stwierdzono, że lek jest wdrażany w tym państwie	tak	tak	tak	tak	tak
Szwajcaria	tak	tak	tak	tak	tak
Turcja	tak	tak	tak	tak	tak
Węgry	tak	tak	tak	tak	tak
Yugoslawa	tak	tak	tak	tak	tak
Wielka Brytania	tak	tak	tak	tak	tak
Wyroki sądu	tak	tak	tak	tak	tak
Inne państwa	nie	nie	nie	tak	tak
Stwierdzono, że lek jest wdrażany w tym państwie	tak	tak	tak	tak	tak

Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita
Country	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita	PKB per capita

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.



10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12 marca 2021 r., PLR.4500.1708.2020, (data wpływu do AOTMiT 12.03.2021 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cortiment MMX (budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg, 30 tabl., EAN 05909991205966

we wskazaniu:

- indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8 kwietnia 2021 r., znak OT.4230.7.2021.MKS.19, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.04.2021 r.

Problem zdrowotny

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego to choroby o nieznannej etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych bez zmian makroskopowych (endoskopowych) oraz radiologicznych. Do mikroskopowych zapaleń jelita grubego należą: zapalenie kolagenowe i zapalenie limfocytowe.

Według danych NFZ od 2015 roku do pierwszej połowy 2020 roku budezonidem lub mesalazyną poddano leczeniu 42 105 pacjentów z rozpoznaniem innych niezakaźnych zapaleń żołądkowo-jelitowych i jelita grubego wraz z rozpoznaniem szczegółowym mikroskopowym zapaleniem jelit. Na potrzeby niniejszej analizy ograniczono się w dalszej części do pacjentów z rozpoznaniem głównym K52.8. Zauważalny jest trend wzrostowy liczebności populacji, wzrost rok względem roku od 3% do 21% (nie uwzględniając roku 2020).

Na podstawie bazy danych obliczono również średni wiek pacjentów korzystających z wybranych produktów leczniczych. Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w roku 2015 wyniósł 53,6 roku, w 2016 53,7 roku, w 2017 54,3 roku, w 2018 52,5 roku, w 2019 57,2 roku, w 2020 52,8 roku.

W przeciwieństwie do innych nieswoistych chorób zapalnych jelit, MZJG nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością lub koniecznością operacji, jednak znacząco pogarsza jakość życia pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w wyborze komparatorów wskazuje na stosowanie mesalazyny w obecnej praktyce klinicznej mimo braku refundacji. Jako komparatory wskazuje mesalazynę oraz BSC.

Eksperti kliniczni wskazują na stosowanie mesalazyny u pacjentów z MZJG, natomiast podkreślają brak merytorycznego uzasadnienia takiego postępowania. Ze względu na brak refundacji mesalazyna nie może zostać uznana za komparator dla wnioskowanej technologii. Mając na uwadze stan refundacji oraz wytyczne kliniczne zasadnym wydaje się przyjęcie BSC jako komparatora dla wnioskowanej technologii lekowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Główną publikacją dotyczącą porównania BUD vs PLC była publikacja Sebastian 2019, ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 publikacje opisujące badania pierwotne z randomizacją (Miehlke 2014 Miehlke 2018) dotyczące porównania skuteczności budezonidu i mesalazyny z placebo, 1 jednoramienne (Miehlke 2005) oraz 2 badania retrospektywne, przekrojowe, obserwacyjne (Loreau 2019, Gentile 2013).

Miehlke 2018 oraz Miehlke 2014 były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami fazy III i dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu w leczeniu indukcyjnym LZJG oraz KZJG, względem mesalazyny oraz placebo

Sebastian 2019

Odpowiedź kliniczna w remisji została oceniona na podstawie danych pochodzących od 256 pacjentów w 7 badaniach. Po 6-8 tygodniach leczenia 105 (82,03%) pacjentów leczonych budezonidem osiągnęła odpowiedź kliniczną w porównaniu z 49 (38,28%) pacjentów leczonych placebo. Zbiorczy OR dla odpowiedzi na terapię budezonidem wynosił 7,34 [95% CI: 4,08–13,19]. Aby przetestować wpływ badań rozróżniających MZJG na KZJG i LZJG, metaanaliza dotycząca indukcji klinicznej była podzielona ze względu na podtypy MZJG. Wyniki wykazały porównywalne OR dla obu podtypów. Połączone OR dla odpowiedzi na leczenie budezonidem w badaniach LZJG wyniosło 8,05 (95% CI: 3,05–21,26), a w KZJG 7,65 (95% CI: 3,66–15,98).

W ośmiu badaniach odnotowano zdarzenia niepożądane. Łącznie u 81 (42,41%) pacjentów, którzy otrzymali BUD wystąpiły zdarzenia niepożądane, w porównaniu z 75 (37,69%) pacjentami otrzymującymi PLC. Różnica w zbiorczym współczynniku ryzyka zdarzeń niepożądanych między BUD a PLC nie była istotna (OR: 1,32; 95% CI: 0,86; 2,03). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w grupie BUD był ból głowy. Wycofanie się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło 12 pacjentów otrzymujących BUD i 11 otrzymujących PLC (zbiorczy OR: 1,16; 95% CI: 0,51; 2,64).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce budezonidu (Cortiment MMX) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano budezonid (BUD) z mesalazyną (MES) w rocznym horyzoncie czasowym. Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta). Model Markowa ze stanami indukcja, remisja bez leczenia (1 cykl), remisja bez leczenia (cykle 2+), brak odpowiedzi i zgon. W przypadku braku odpowiedzi pacjenci stosują mesalazynę, prednizon, azatioprynę lub leczenie objawowe.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy,

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Cortiment MMX, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące wyższości nad refundowanym komparatorem (BSC), zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 UoR.

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. W analizie deterministycznej testowano

Wyniki analizy probabilistycznej

Z uwagi na brak refundacji mesalazyny w MZJG wnioskodawca został poproszony o przedstawienie porównania z BSC.

Pełnopłatna mesalazyna była jednak stosowana w kolejnej linii w przypadku braku odpowiedzi.

W związku z wątpliwościami dot. komparatora, stosowania niezalecanej mesalazyny w kolejnej linii leczenia oraz częstości hospitalizacji analitycy Agencji przetestowali łączny wpływ tych parametrów na wyniki analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

⁴ 155 514 zł/QALY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W toku prac nad analizą weryfikacyjną wykazano, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pochodzące z analizy rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w oparciu o dane zgromadzone przez NFZ.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX lub szerzej budezonidu we wnioskowanym wskazaniu. Istniejące rekomendacje dla budezonidu i produktu leczniczego Cortiment MMX dotyczyły ocen dla wskazania indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że w analizie ekonomicznej porównanie z refundowanym komparatorem (BSC) zostało przedstawione jako scenariusz w ramach analizy wrażliwości.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zasadniczo zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Miehlke 2018	Miehlke S., Aust D., Mihaly E. i in., Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis, <i>Gastroenterology</i> . 2018;155(6):1795-1804.e3
Miehlke 2014	Miehlke S., Madisch A., Kupcinkas L. i in., Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis, <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(5):1222-30.e1-2
Sebastian 2019	Sebastian S., Wilhelm A., Jessica L. i in., Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis, <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;31(8):919-927

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGA 2016	Pardi DS, Tremaine WJ and Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute technical review on the medical management of microscopic colitis. <i>Gastroenterology</i> 2016; 150: 247–274.
SMCG 2015	Fernandez-Banares F, Casanova MJ, Arguedas Y, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2016; 43: 400–426. 2015/11/26.
UEG 2020	Miehlke S., Guagnozzi D., Zabana Y. i in., European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations, <i>United European Gastroenterology Journal</i> 0 (0): 1–28

Inne

Chande 2017	Chande N., Al Yatama N., Bhanji T. i in., Interventions for treating lymphocytic colitis (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017;7(7):CD006096
ChPL Cortiment MMX	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (dostęp 5.05.2021 r.)
Hjortswang 2011	Hjortswang H., Tysk C., Bohr J. i in., Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. <i>Dig Liver Dis</i> . 2011, 43(2):102-9.
Kolek 2018	Kolek M., Spousta T., Karbusicka M., Cost-effectiveness of budesonide in microscopic colitis patients in the Czech Republic, <i>Value in health</i> , 2018, 21, S454
Loreau 2019	Loreau J., Duricova D., Gower-Rousseau C. i in., Long-Term Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Cohort, <i>Clin Transl Gastroenterol</i> . 2019;10(9):e00071
Miehlke 2005	Miehlke S., Madisch A., Voss C. i in., Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2005;22(11-12):1115-9.
Miehlke 2019	Miehlke S., Verhaegh B., Tontini G., Madisch A., Langner C., Münch A., Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management, <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2019; 4: 305–14