

## **Rekomendacja nr 57/2021**

**z dnia 25 maja 2021 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Cortiment MMX (budezonid)**

**we wskazaniu:**

### **indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Cortiment MMX (budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg, 30 tabl., EAN 05909991205966, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] zł

we wskazaniu: indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego, [REDACTED]

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W badaniach analizowanych w publikacji Sebastian 2019, w której porównywano ocenianą technologię względem placebo, wykazano przewagę wnioskowanej terapii w zakresie osiągnięcia przez pacjentów indukcji remisji klinicznej i histologicznej oraz remisji klinicznej i histologicznej.

Pod uwagę wzięto, że otrzymane wyniki dla odpowiedzi klinicznej w indukcji remisji (wskaźnik OR (iloraz szans, ang. odds ratio)) były zbliżone dla obu podtypów mikroskopowego zapalenia jelita grubego (KZJG - kolagenowego zapalenia jelita grubego oraz LZJG - limfocytowego zapalenia jelita grubego).

Obecnie, analizowane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym do stosowania leku i zostało umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Zgodnie z powyższym, wnioskowana technologia .

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu wiązałoby się,

Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Zgodnie z otrzymanymi informacjami, produkt leczniczy Cortiment MMX jest obecnie refundowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych),

W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na aktualny brak dostępności innych refundowanych opcji leczenia. Również Rada Przejrzystości w Opinii nr 53/2016 uznała za zasadne objęcie refundacją, na podstawie dostępnych danych klinicznych, stosowanie leku Cortiment MMX (budesonidum) we wskazaniu „mikroskopowe zapalenie jelit” nieujętych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Mając na uwadze powyższe oraz dotychczasowe stosowanie leku w polskiej praktyce klinicznej, zasadnym jest umożliwienie dalszego dostępu do wnioskowanej terapii, a także kontynuacji leczenia pacjentów stosujących już analizowany produkt leczniczy.

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności oraz kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej.

Mając na względzie powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji sugeruje

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cortiment MMX (budezonid), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg, 30 tabl., EAN 05909991205966, proponowana cena zbytu netto wynosi zł

we wskazaniu: indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted] lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. [redacted]

Cortiment MMX (budezonid) jest obecnie dostępny w aptece na receptę oraz refundowany we wskazaniu rejestracyjnym

- „indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”

oraz wskazaniach pozarejestracyjnych:

- „postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi”,
- „indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”

w grupie limitowej „11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego”.

Lek był refundowany w ramach refundacji aptecznej w ówczesnym wskazaniu pozarejestracyjnym „mikroskopowe zapalenie jelit” w grupie limitowej „11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego”.

### **Problem zdrowotny**

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG) jest chorobą o nieznannej etiologii odznaczającą 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 wpływa na jakość życia pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz brak aktualnie refundowanej technologii medycznej w leczeniu chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego uznano, że komparatorem dla budezonidu w analizowanym wskazaniu jest leczenie BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające).

Mając na uwadze powyższe wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cortiment MMX jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z:

- Wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego  
Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.
- Mikroskopowym zapaleniem jelita grubego  
Indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Populację docelową analizy stanowią chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG).

W ramach analizy klinicznej odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą oceniające skuteczność budesonidu (BUD) w porównaniu z placebo (PLC) oraz badania RCT Miehlke 2018 i Miehlke 2014 oceniające skuteczność budesonidu (BUD) w porównaniu z placebo (PLC) i mesalazyną (MES).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie na podstawie danych z:

- Sebastian 2019 (BUD vs PLC) - przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT (zawiera również badania opisane w publikacjach Miehlke 2014 oraz Miehlke 2018)
- Miehlke 2018 (BUD vs PLC vs MES) - randomizowane, podwójnie zaślepione z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy. Okres obserwacji: etap podwójnie zaślepiony – 8 tyg., etap obserwacji – 16 tyg.. Liczba pacjentów - 57:
  - budesonid – 19 pacjentów
  - mesalazyna – 19 pacjentów
  - placebo – 19 pacjentów
- Miehlke 2014 (BUD vs PLC vs MES) - randomizowane, podwójnie zaślepione z dodatkowym maskowaniem, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie fazy III. Okres obserwacji: etap podwójnie zaślepiony – 8 tyg., etap obserwacji – 16 tyg. Liczba pacjentów - 92:
  - budesonid – 30 pacjentów
  - mesalazyna – 25 pacjentów

- o placebo – 37 pacjentów

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniu Miehlke 2018 ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich analizowanych domenach, a w badaniu Miehlke 2014 - na niskie w 6 z 7 domen (nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania).

Wiarygodność opracowania wtórnego Sebastian 2019 oceniono na wysoką wg skali AMSTAR II.

#### *Skuteczność*

##### Porównanie BUD vs PLC (publikacja Sebastian 2019)

Do przeglądu systematycznego włączono 7 badań RCT (256 pacjentów), w tym badania opisane w publikacjach Miehlke 2014 oraz Miehlke 2018.

Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu u pacjentów z MZJG (bez rozróżnienia na KZJG (kolagenowe zapalenie jelita grubego) i LZJG (limfocytowe zapalenie jelita grubego)).

Odpowiedź kliniczna w indukcji remisji [OR=7,34 [95% CI: 4,08; 13,19]]:

- 105 (82,03%) pacjentów leczonych budezonidem
- 49 (38,28%) pacjentów przyjmujących placebo

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). Wyniki OR są porównywalne dla obu podtypów choroby.

Remisja histologiczna [OR = 11,52 (95% CI: 5,67; 23,40)]:

- 91 (79,13%) pacjentów stosujących budezonid
- 36 (31,85%) pacjentów przyjmujących placebo

Podtrzymanie remisji klinicznej:

Pacjenci (N=172) byli początkowo leczeni budezonidem w otwartej próbie, następnie przydzielono ich do grup przyjmujących BUD lub PLC.

Pod koniec okresu badawczego odpowiedź utrzymała się u [OR=8,35 (95% CI: 4,14; 16,85)]:

- 57 (67,9%) pacjentów leczonych budezonidem
- 18 (20,5%) pacjentów leczonych placebo.

##### Porównanie BUD vs MES vs PLC (publikacja Miehlke 2018)

Badanie obejmowało 57 pacjentów z rozpoznaniem limfocytowego zapalenia jelita grubego.

Remisję kliniczną (zdefiniowaną 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) osiągnęło:

- na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. intention-to-treat analysis) (N=57):
  - o 15 (78,9%) pacjentów z grupy BUD
  - o 9 (42,1%) pacjentów z grupy PLC
- na podstawie analizy wyników w grupach zgodnie z protokołem badania (PP, ang. Per protocol) (N=47):
  - o 14 (93,3%) pacjentów z grupy BUD
  - o 7 (43,8%) pacjentów z grupy PLC

Różnice pomiędzy grupami BUD oraz PLC są istotne statystycznie (dla ITT p=0,01, dla PP p=0,002)

Różnica między grupami MES oraz PLC nie była istotna statystycznie zarówno w analizie ITT, jak i PP.

Średni czas do osiągnięcia remisji klinicznej był znacznie krótszy w przypadku grupy BUD w porównaniu z grupą PLC (ITT: 3 dni vs 21 dni,  $p=0,044$ ).

Wyniki dotyczące mediany czasu do remisji w grupie MES nie były istotnie statystycznie oraz nie różniły się istotnie od trzymanyh w grupie placebo.

Remisję kliniczną pod koniec 4-tygodniowej fazy otwartej osiągnęło 15 (88,2%) z 17 pacjentów, w tym 2 (66%) przyjmujących wcześniej budezonid, 4 (100%) przyjmujących wcześniej mesalazynę oraz 9 (90%) pacjentów z grupy placebo.

Wyniki dotyczące jakości życia otrzymane przy pomocy skali SHS (ang. Short Health Scale) wskazują na większą poprawę, w stosunku do wartości wyjściowej, w grupie budezonidu, jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

#### Porównanie BUD vs MES vs PLC (publikacja Miehle 2014)

Badanie obejmowało 92 pacjentów z rozpoznaniem kolagenowego zapalenia jelita grubego.

Remisję kliniczną (zdefiniowaną jako średnio nie więcej niż 3 wypróżnienia na dobę, w ciągu tygodnia poprzedzającego wizytę) z wynikiem istotnym statystycznie osiągnęło:

- na podstawie analizy ITT (N=57):
  - 80% pacjentów z grupy BUD
  - 44% pacjentów z grupy MES (BUD vs MES  $p=0,0035$ )
- na podstawie analizy PP (N=77):
  - 84,6% pacjentów z grupy BUD
  - 60,6% pacjentów z grupy PLC (BUD vs PLC  $p=0,046$ )
  - 50,0% pacjentów z grupy MES (BUD vs MES  $p=0,012$ )

Średni czas do osiągnięcia remisji klinicznej był znacznie krótszy w przypadku budezonidu w porównaniu z grupą PLC (7 dni vs 21 dni,  $p=0,014$ ).

Wyniki dotyczące mediany czasu do remisji w grupie MES nie były istotnie statystycznie oraz nie różniły się istotnie od otrzymanych w grupie placebo.

W grupie budezonidu zmniejszyła się średnia liczby dni na tydzień z wodnistymi stolcami, a wzrosła liczba dni ze stałymi stolcami. Średnia liczba dni z wypróżnieniami z towarzyszącym ciężkim bólem brzucha (od wizyty początkowej do 8 tygodnia) zmniejszyła się w grupie budezonidu z 1,8 do 0,8 ( $p=0,047$ ).

19 pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby, włączono do fazy otwartej badania (w której pacjenci otrzymywali budezonid). 14 z 19 pacjentów uzyskało remisję kliniczną (74%) wg. kryteriów Hjortswanga.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie BUD vs PLC (publikacja Sebastian 2019)

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 81 (42,41%) pacjentów, którzy otrzymali BUD oraz u 75 (37,69%) pacjentów z grupy PLC. 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).

##### Porównanie BUD vs MES vs PLC (publikacja Miehle 2018)

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.

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 ból śródstopia) i 1 pacjenta w grupie placebo (nadużywanie alkoholu).

Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2 pacjentów w grupie budezonidu i 3 pacjentów z grupy mesalazyny.

#### Porównanie BUD vs MES vs PLC (publikacja Miehlike 2014)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 47% pacjentów z grupy BUD oraz u odpowiednio u 68% i 54% pacjentów z grupy MES i PLC.

5 zdarzeń niepożądanych w grupie MES oraz 2 w grupie PLC oceniono jako związane z leczeniem (do najczęstszych należały infekcje, ból głowy i niestrawność).

U pacjentów stosujących BUD nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

##### Loreau 2019

Retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym wykorzystano dane pacjentów z nowym rozpoznaniem MZJG. N=130 pacjentów (87 pacjentów z KZJG i 43 z LZJG). Mediana czasu obserwacji wynosiła 9,6 lat.

Budezonid stosowało 74 (56,9%) pacjentów. 31 (23,8%) chorych stosowało 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.

Mediana czasu trwania początkowego leczenia budezonidem wynosiła 92 dni (70; 168). 30 pacjentów (40,5% pacjentów leczonych budezonidem) wymagało więcej niż jednego cyklu leczenia, a 4 (5,4%) wykazało oporność na budezonid. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych budezonidu.

##### Gentile 2013

Retrospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne. Celem badania było porównanie wyników leczenia MZJG kortykosteroidami (BUD vs prednizon). Mediana czasu obserwacji wynosiła 4 lata.

Odpowiedź całkowitą na terapię BUD odnotowano u 82,5% chorych a odpowiedź częściową u 14% chorych. Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią był istotnie statystycznie wyższy w przypadku chorych leczonych BUD w porównaniu z chorymi stosującymi prednizon (p=0,02).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPLW MiPB, Europejska Agencja Leków – EMA, ang. *European Medicines Agency*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do wnioskowanej technologii, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

1. Wybór mesalazyny jako komparatora jest niezasadny. Lek nie jest ani refundowany w analizowanym wskazaniu, ani zalecany przez wytyczne kliniczne i ekspertów w indukcji remisji MZJG.
2. W badaniach przedstawiono skuteczność budezonidu w produkcie leczniczym Entocort. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX wskazuje na zbliżoną dostępność budezonidu w obydwu preparatach.
3. W publikacji Miehle 2018 wskazano różnic 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 uwalnia lek w bliższym odcinku jelita czczego (pH 5,5), natomiast preparat multimatrix (Cortiment) uwalnia lek w okrężnicy (pH 7,0). Inne miejsca uwalniania wymienionych powyżej leków wskazują, iż uzyskane w badaniu wyniki niekoniecznie muszą mieć zastosowanie dla innych, niż wykorzystane w danym badaniu, produktów leczniczych zawierających budezonid. Autorzy publikacji ze względu na inny sposób uwalniania budezonidu w postaci multimatrix (Cortiment MMX) wskazują na jego wykorzystanie do leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
4. W badaniu Mielke 2018, wśród pacjentów włączonych do badania w grupie placebo występował wyższy odsetek obecnych palaczy i dłuższy czas utrzymywania się obecnych objawów choroby.
5. W badaniu Miehle 2018 utracono po 21,1% chorych z grupy BUD i grupy MES, natomiast w badaniu Miehle 2014 utracono 6,7% z grupy pacjentów stosujących BUD i 36% chorych z grupy chorych stosujących MES (większość chorych utracono z powodu braku skuteczności i wystąpienia zdarzeń niepożądanych).
6. Publikacje Loreau 2019 (BUD vs MES vs inne komparatory) i Gentile 2013 (BUD vs prednizon) opisują badania rzeczywistej praktyki klinicznej (dane były zbierane w sposób retrospektywny). 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. Badania mają długi okres obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosi Loreau 2019 - 9,5 lat a Gentile 2013 - 4 lata).



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania budezonidu (Cortiment MMX) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA) w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta).

W analizie uwzględniono koszty medyczne, w tym m.in.: koszty leków, koszty monitorowania terapii oraz hospitalizacji.

Stosowanie budezonidu (BUD) porównano ze stosowaniem mesalazyny (MES) u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W analizie wrażliwości przeprowadzono porównanie BUD vs BSC.

Jednakże, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, u pacjentów stosowano mesalazynę (lek pełnopłatny) w kolejnej linii.

W związku z wątpliwościami dotyczącymi komparatora (stosowanie mesalazyny w kolejnej linii leczenia) oraz częstości hospitalizacji analitycy Agencji przetestowali łączny wpływ tych parametrów na wyniki analizy.

### Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- Mesalazyna nie powinna zostać przedstawiona jako komparator dla wnioskowanej technologii. Mesalazyna nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu, dlatego też w analizie ekonomicznej
- Wątpliwość budzi zasadność poddania hospitalizacji pacjentów z aktywną postacią choroby oraz w przypadku braku odpowiedzi na leczenie. Należy zwrócić uwagę na rozbieżne opinie ekspertów klinicznych dot. hospitalizacji uzyskane w ankiecie przedstawionej przez wnioskodawcę.
- Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z wskazaniem wyższości terapii budezonidem (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad komparatorem (BSC) w odnalezionych badaniach, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków [redacted] w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Wnioskodawca w analizie podstawowej wskazuje inny komparator jako podstawowy oraz nie zakłada zmian w liczebności populacji, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu najbardziej wiarygodnych wyników, [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy, objęcie refundacją leku Cortiment MMX w ramach refundacji aptecznej w analizowanym wskazaniu spowoduje [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Obliczenia własne Agencji

Przy obliczeniach zmieniono następujące parametry wejściowe do analizy podstawowej: 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).

### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

1. Analiza podstawowa nie uwzględnia wzrostu populacji docelowej w kolejnych latach refundacji. Wyniki wykonanego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały ciągły trend wzrostowy populacji z niezakaźnymi zapaleniami jelit w tym z mikroskopowymi zapaleniami jelit (od 3 do 21% wzrostu liczebności rok do roku).

2.

Wątpliwości wzbudza również definicja BSC przyjęta w analizach wnioskodawcy, gdyż niejednokrotnie eksperci wskazali BSC oraz leczenie objawowe jako odrębne opcje terapeutyczne.

3. Wnioskodawca wskazuje na brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia MZIG w populacji polskiej. Z uwagi na oszacowanie populacji docelowej na jego podstawie można uznać za niewystarczające (szczególnie w kwestii braku wykazania zmiany w populacji nowych chorych korzystających z leczenia w analizie podstawowej). Przyjęcie wzrostu populacji jest nieuzasadnionym metodologicznie postępowaniem.
4. Wątpliwości wzbudza założenie, że skuteczność niektórych opcji terapeutycznych (sterydy systemowe, leki immunosupresyjne oraz loperamid) będzie równa skuteczności mesalazyny. W analizie klinicznej brak jest danych dotyczących skuteczności innych opcji terapeutycznych.
5. Obliczenia wnioskodawcy dotyczące kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z leczeniem niefarmakologicznym wnioskowanej populacji pacjentów (rozumianym jako stosowanie, poza przyjmowaniem leku Cortiment MMX, leczenia dodatkowego/hospitalizacja

tychże pacjentów) wydają się być zawyżone. [REDACTED]

Wnioskodawca, niezgodnie ze sztuką HTA (ocena technologii medycznych, ang. Health Technology Assessment), jako główny komparator przyjął stosowanie mesalazyny (technologia niezalecana i nier refundowana w danym wskazaniu, jednak stosowana u znacznej części pacjentów w praktyce klinicznej). Analizy uzupełniono o komparator dodatkowy (BSC) [REDACTED]

7. Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku nie są spójne z obliczeniami przeprowadzonymi w ramach analizy wpływu na budżet. W wariancie maksymalnym oszacowań wnioskowana wielkość dostaw może być [REDACTED] do pokrycia zapotrzebowania wynikającego z potrzeb zdrowotnych pacjentów.
8. Założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku wydają się mało prawdopodobne przy uwzględnieniu danych udostępnionych przez NFZ (zarówno scenariusz istniejący, jak i nowy).
9. Przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów w analizie wrażliwości był ograniczony, co może przekładać się na błędne lub ograniczone wnioskowanie dotyczące stabilności wyników.

W związku z powyższym wyniki oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- United European Gastroenterology oraz European Microscopic Colitis Group (UEG/EMCG 2020)
- American Gastroenterological Association (AGA 2016)
- Spanish Microscopic Colitis Group (SMCG 2015)

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie budezonidu w indukcji remisji MZJG, jak również w celu utrzymania remisji lub leczenia nawrotu choroby. Terapia ta we wnioskowanym wskazaniu jest wskazywana jako leczenie pierwszego wyboru.

Według wytycznych UEG/EMCG 2020, stosowanie budezonidu w MZJG nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wytyczne AGA 2016 w sytuacji, gdy leczenie budezonidem nie jest możliwe, sugerują stosowanie mesalazyny u pacjentów z MZJG wskazując jednocześnie na umiarkowany poziom dowodów oraz warunkowy stopień rekomendacji (indywidualne przypadki).

Wytyczne UEG 2020 oraz SMCG 2015 wskazują, że leczenie mesalazyną nie jest zalecane w analizowanym schorzeniu.

Jako inne potencjalne terapie, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjentów, wymieniono: cholestyraminę, loperamid, salicylan bizmutu oraz leki anty-TNF-alfa (infliksymb, adalimumab).

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX lub 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, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Cortiment MMX (budezonid) jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). [redacted]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1708.2020) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- 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”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Cortiment MMX (budezonidum) we wskazaniu: indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2021 z dnia 24 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Cortiment MMX (budezonidum) we wskazaniu: indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.
2. Raport nr: OT.4230.7.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cortiment MMX (budezonid) we wskazaniu: Indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 13 maja 2021 r.