



**Rekomendacja nr 71/2015
z dnia 8 września 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie**

**objęcia refundacją produktu leczniczego Cortiment MMX,
budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu:
indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej,
aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie
leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cortiment MMX, budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909991205966; we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, pod warunkiem obniżenia ceny.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii wskazuje, że leczenie budezonidem o przedłużonym uwalnianiu jest terapią o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu, ale ze względu na nieprzedstawienie porównania względem alternatywnych opcji terapeutycznych finansowanych w przedmiotowym wskazaniu, trudno wnioskować o sile interwencji względem leków dotychczas refundowanych w ocenianym wskazaniu.

Profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii uzasadniają wyniki badań klinicznych przedstawione przy rejestracji, które wskazały dostępność ogólnoustrojową na poziomie 10%, co jest zapewne konsekwencją przemiany po pierwszym przejściu przez krążenie wrotne prawie 90% dawki budezonidu podanego w postaci leku Cortiment MMX do nieaktywnych, nietoksycznych metabolitów.

Ze względu na ograniczenia analizy ekonomicznej (brak dowodów innych, niż opinie ekspertów o różnicach w efektywności klinicznej między budezonidem a obecnie refundowanym leczeniem, krótki czas obserwacji w przedstawionych badaniach), wyniki analizy ekonomicznej wskazujące na kosztową efektywność ocenianej terapii są obciążone wysoką niepewnością oszacowań.



Natomiast założenia dotyczące wyższego niż zalecane w wytycznych dawkowania alternatywnych technologii medycznych, brak uwzględnienia w analizie populacji pacjentów stosujących budesonid o przedłużonym uwalnianiu poza refundacją, brak scenariusza uwzględniającego zużycie wyłącznie na danych epidemiologicznych wskazują, że wyniki analizy wpływu na budżet mogą być zaniżone. Obliczenia własne wskazują, że można spodziewać się wyższych niż prognozowane wydatków z tytułu refundacji.

Ze względu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwiększające niepewność oszacowań, użyteczność przedstawionych w procesie oceny wnioskowanej technologii medycznej opracowań należy uznać za niską.

Przedstawiony instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii ze środków publicznych, ale wobec licznych wątpliwości co do wielkości docelowego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, ważne jest proponowanie dalszych rozwiązań finansowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cortiment MMX, budesonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909991205966; we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) jest niewystarczające, w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, z dostępnością w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Problem zdrowotny

Opis problemu

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG (*łac. colitis ulcerosa, ang. ulcerative colitis, UC*) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym występującym w odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń, w którym proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego.

Jest to choroba przewlekła z okresami aktywizacji i cofania się objawów (także samoistnego) – tzw. remisji. Przyczyna choroby nie jest znana, a pierwsze objawy pojawiają się zwykle między 15. a 25., rzadziej między 55. a 65. rokiem życia, bez wyraźnej przewagi którejkolwiek z płci. Obserwuje się rodzinne występowanie - według różnych źródeł - w około 6-15% przypadków. Szczyt zachorowań przypada w wieku 20-40 lat.

Dominującym objawem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są biegunki, często krwiste. Stolec, o małej objętości, jest oddawany często. Zależnie od ciężkości rzutu choroby obserwuje się również: tkliwość powłok brzucha i ból brzucha (zwykle w dolnym lewym kwadrancie) lub w odbytnicy, kolki, silne parcie na stolec, gorączkę, osłabienie i zmniejszenie masy ciała.

Ciężki przebieg choroby cechuje się ponadto zwiększeniem częstotliwości rytmu serca, obniżeniem ciśnienia tętniczego, osłabieniem perystaltyki, niedokrwistością i małym stężeniem albumin w surowicy. Wzdęcie brzucha w ciężkiej postaci choroby może nasuwać podejrzenie toksycznego rozdęcia jelita grubego.

W chorobie występują także objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów i oczu:

-choroby, które pojawiają się głównie w okresach zaostrzeń CU: zapalenia dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry;
-choroby przebiegające niezależnie: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych (stwardniejące zapalenie dróg żółciowych).

Światowy Kongres Gastroenterologii w Montrealu w 2005 r. zaproponował klasyfikację wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opartą na dwóch kryteriach:

- - rozległości zmian w jelicie grubym:
 - -choroba obejmuje wyłącznie odcinek dystalny jelita grubego (zmiany ograniczone do odbytnicy nie przekraczające zagięcia esiczo-prostniczego) - około 50 % przypadków;
 - -choroba dotyczy lewej połowy okrężnicy (zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego) - ok. 30 % przypadków;
 - -choroba obejmuje całe jelito grube (zmiany położone proksymalnie do zagięcia śledzionowego) - około 20 % przypadków;
- - ciężkości rzutu choroby (podobny rozkład procentowy):
 - 50% łagodny rzut CU;
 - 30% umiarkowany rzut CU;
 - 20% ciężki rzut CU.

Postać bezobjawowa odpowiada remisji klinicznej.

U większości chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego choroba przebiega łagodnie. Nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym.

Rokowanie

W większości przypadków wrzodziejące zapalenie jelita grubego ma przebieg przewlekły, a długie okresy remisji są przerywane ostrymi nawrotami.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może doprowadzić do wymagającej przetoczeń niedokrwistości spowodowanej utratą krwi, przetoki, ropnia około odbytniczego. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą skutkować powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej oraz zagrażające życiu przedziurawienie okrężnicy lub toksyczne rozdęcie okrężnicy objawiające się gorączką $>38^{\circ}\text{C}$, tętnem $>120/\text{min}$, liczbą białych krwinek $>10\ 500/\mu\text{l}$, odwodnieniem, zaburzeniami świadomości, zaburzeniem elektrolitowe, obniżeniem ciśnienia tętniczego, wzdęciem oraz bólem i osłabioną perystaltyką.

Toksyczne rozdęcie okrężnicy występuje zwykle u chorych z zajęciem całego jelita grubego, w niedługim czasie od zachorowania.

Jeśli nie uda się opanować choroby, dochodzi do martwicy jelita grubego, co skutkuje koniecznością wykonania tzw. kolektomii, czyli doszczętnego usunięcia okrężnicy.

Rzadkim odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego.

Czynnikami zwiększających ryzyko jego wystąpienia są: długi czas trwania choroby i zajęcie znacznej części jelita grubego.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

W krajach europejskich zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi ok. 10 przypadków na 100 000 ludności rocznie (4 do 19 przypadków na 100 000 osób na rok). Zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Istnieją szacunki wskazujące, że liczba chorujących może być od dwóch do czterech razy większa niż na chorobę Leśniowskiego-Crohna i sięgać 65 000 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu farmakologicznym łagodnych i umiarkowanych rzutów choroby stosuje się preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) w postaci tabletek, wlewek i

czopków doodbytniczych (w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy) oraz doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy.

W oporności na leczenie glikokortykosteroidami, także w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz, gdy występują ich ciężkie działania niepożądane, stosuje się leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna).

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych, w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, dostępne są i wydawane pacjentom za opłatą ryczałtową prednizon, prednizolon, metyloprednizolon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dokładny mechanizm działania budezonidu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie jest w pełni poznany. Zasadniczo lek wpływa na procesy związane ze stanem zapalnym, w tym wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym oraz ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna i nabłonka.

Mechanizm działania tabletek Cortiment MMX (budezonidu z otoczką odporną na działanie soku żołądkowego) opiera się na działaniu miejscowym w jelitach.

Cortiment MMX wskazany jest do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Obecnie, w leczeniu WZJG nie jest finansowany żaden produkt leczniczy zawierający budezonid.

Przy 100% odpłatności dla pacjenta dostępny jest w formie kapsułek dojelitowych twardych i pianki doodbytniczej preparat Budenofalk, zawierający tę samą substancję czynną, co produkt wnioskowany.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz 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.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cortiment MMX, zawierającego budezonid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, oceniono na podstawie:

- dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych i podwójnie maskowanych badań RCT (CORE I - Sandborn 2012; CORE II - Travis 2014), porównujących budezonid w monoterapii z placebo oraz
- jednego badania RCT (D'Haens 2010), (tylko WZJG lewostronne), porównującego budezonid w terapii skojarzonej (z mesalazyną, jej analogami lub azatiopryną) z placebo:

- w populacji 501 (monoterapia) i 36 (terapia skojarzona) dorosłych pacjentów;

- ocenionych 5/5 punktów w skali Jadad (CORE I i CORE II) oraz 3/5 badanie D'Haens 2010;
- z hipotezą superiority;
- z okresem obserwacji: od 4 do 10 tygodni.

Wyniki

Monoterapia - badania CORE I i CORE II

Skuteczność kliniczna

Metaanaliza wyników badań CORE I i CORE II wskazała, że w czasie 8 tygodni leczenia uzyskano istotną statystycznie przewagę budezonidu MMX w porównaniu z placebo, określoną jako:

- wyższy odsetek remisji u chorych z populacji mITT i ITT w grupie budezonidu MMX w porównaniu z placebo:
 - populacja mITT - remisję uzyskano odpowiednio u około 17% z grupy B-MMX oraz 4-7% z grupy PLC: OR (95% CI) 3,29 (1,71;6,36); RD (95% CI) 0,12 (0,06;0,17); NNT (95% CI) 9 (6; 17);
 - populacja ITT - remisję uzyskano odpowiednio u około 15-17% z grupy B-MMX oraz 3-7% z grupy PLC: OR (95% CI) 3,64 (1,89; 6,98); RD (95% CI) 0,11 (0,06; 0,16); NNT (95% CI) 10 (7; 17);
- częściej występującą odpowiedź endoskopową w populacji mITT: odpowiednio około 42% vs 32% dla PLC: OR (95% CI) 1,50 (1,02; 2,22); RD (95% CI) 0,09 (0,00; 0,18); NNT (95% CI) 12 (6; n/o);
- ustąpienie objawów w grupie badanej (około 25%) względem grupy kontrolnej (około 14%) – populacja mITT: OR (95% CI) 2,18 (1,34; 3,55); RD (95% CI) 0,12 (0,05; 0,20); NNT (95% CI) 9 (5; 20)

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami grupy budezonidu MMX i kontrolnej w okresie 8 tygodni leczenia wykazano w punktach końcowych:

- częstość osiągnięcia odpowiedzi klinicznej;
- odsetek chorych, u których obserwowano gojenie błony śluzowej.

Bezpieczeństwo

Istotnie statystycznie częściej w grupie budezonidu MMX wobec PLC w czasie 8 tygodni trwania badania występowało obniżenie poziomu kortyzolu we krwi (badanie CORE II): OR (95% CI) 7,40 (0,90; 61,08); RD (95% CI) 0,05 (0,005; 0,09); NNH (95% CI) 20 (11; 200).

Nie wykazano różnic statystycznie istotnych pomiędzy wynikami w czasie 8 tygodni trwania badania dla grup budezonidu MMX vs PLC dla następujących punktów końcowych:

- działań niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych:
 - ogółem;
 - prowadzących do przerwania leczenia;
 - w podziale na ich ciężkość (np. łagodne, umiarkowane, ciężkie);
 - w podziale na układy i narządy (np. zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne);
- zdarzeń niepożądanych specyficznych dla glikokortykosteroidów (zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej).

Terapia skojarzona - badanie *D'Haens 2010*

Skuteczność kliniczna

Różnicę istotną statystycznie na korzyść budezonidu MMX wobec PLC po 4 tygodniach badania odnotowano w odniesieniu do punktu końcowego oceniającego:

- brak zmian lub nasilenie objawów choroby: OR (95% CI) 0,13 (0,01; 1,23); RD (95% CI) -0,27 (-0,54; -0,01); NNT 95% CI 4 (2; 100).

Po 4 tygodniach leczenia w grupie B-MMX względem PLC nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do:

- częstości występowania remisji lub redukcji wyniku w skali CAI;
- oceny aktywności choroby w skali CAI;
- zmian w wyniku skali endoskopowej opisanej przez Rachmilewita;
- zmian w wyniku skali histologicznej opisanej przez Saverymuttua oceniającej stan błony śluzowej;
- częstości występowania redukcji nasilenia objawów.

W grupie budezonidu MMX po 4 tygodniach oraz po 8 tygodniach leczenia:

- odsetek chorych, u których raportowano remisję lub redukcję wyniku w skali CAI w grupie badanej wynosił odpowiednio 47,1% oraz 53,8%;
- odsetek chorych, u których raportowano redukcję nasilenia objawów w grupie badanej wynosił odpowiednio 47,1% oraz 23,1%;
- po 8 tygodniach leczenia budezonidem MMX w dawce 9 mg zaobserwowano regenerację śluzówki jelita grubego.

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania budezonidu MMX w terapii skojarzonej (z mesalazyną) przedstawiono w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na liczbę wszystkich odnotowanych zdarzeń oraz odsetka chorych, u których odnotowano występowanie obniżonego poziomu kortyzolu.

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano po 4 tygodniach leczenia budezonidem MMX vs PLC pomiędzy grupami w odniesieniu do obniżenia poziomu kortyzolu porannego we krwi u 6 z 12 chorych z grupy budezonidu (50%): Peto OR (95% CI) 15,00 (2,49; 90,27); RD (95% CI) 0,50 (0,21;0,79); NNH 2 (1;4).

Podczas 8-tygodniowego czasu leczenia budezonidem MMX raportowano łącznie 59 zdarzeń niepożądanych, w tym 7 (12%) przypadków bólu głowy, 5 (8,5%) przypadków bólu brzucha, 4 (6,8%) przypadki przeziębienia i po 3 (ok.5%) przypadki grypy, biegunki oraz gazów jelitowych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnego badania, które stanowiłoby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa budezonidu MMX.

Według informacji przedstawionych w ChPL w wyniku stosowania budezonidu MMX często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) mogą występować: grypa, infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych, bezsenność, zmiany nastroju, ból głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi.

Odnaleziono badanie dotyczące produktu Entocort, który zawiera tą samą substancję czynną w postaci doustnej o modyfikowanym uwalnianiu co Cortiment MMX, jednak jego wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie łagodnej lub umiarkowanej choroby Leśniowskiego-Crohna obejmującej jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą. W badaniu porównano profil bezpieczeństwa budezonidu (Entocort) oraz prednizonu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w dwuletnim

okresie trwania badania. Z uwagi na porównywalną biodostępność (9-12%) do Cortimentu (10%), analizowano bezpieczeństwo, gdzie ogółem zdarzenia niepożądane specyficzne dla glikokortykosteroidów występowały częściej u pacjentów leczonych prednizonem (71%) w porównaniu do Entocortu (51%). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do działań niepożądanych takich jak: zmiany nastroju, depresja, puchnięcie łydek, hirsutyzm, utrata włosów, rozstępny, „ kark bawoli ”.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę materiałów, należy mieć na uwadze, że:

- brak jest badań dowodzących wpływu interwencji na przeżycie pacjentów;
- brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami; nie jest także możliwe wykonanie porównania pośredniego; definicje punktów końcowych i okresy obserwacji w badaniach dla komparatorów różniły się znacząco; nie odnaleziono publikacji dla stosowania metyloprednizolonu w populacji docelowej;
- brak jest badań długookresowych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania budezonidu MMX w długim okresie leczenia nawrotów;
- w badaniach włączonych do analizy wykorzystano dane historyczne, pochodzące sprzed wielu lat, posiadające ograniczoną wiarygodność wewnętrzną i zewnętrzną;
- ponadto, w ocenie profilu bezpieczeństwa wykorzystano badania podające wyniki dla leków sterydowych ogółem, a także włączono dane dotyczące populacji chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna;
- odsetek remisji w wyniku podania budezonidu MMX wynosił po 8 tygodniach ok. 15-17% w monoterapii oraz ok. 53,8% w terapii skojarzonej; tymczasem w badaniach dla prednizonu wnioskodawca wskazał wynik od 31 do 80% zależnie od zastosowanej dawki i czasu terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analizę ekonomiczną indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, z zastosowaniem budesonidu MMX wnioskodawca przeprowadził z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności, przy czym efekty zdrowotne porównywanych technologii oszacował na podstawie opinii ekspertów klinicznych zakładając, że skuteczność interwencji jest zbliżona, a różnią się profilem bezpieczeństwa wynikającym ze schematu dawkowania.

Ocenę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej płatnika i pacjenta w 62 - letnim horyzoncie czasowym (dożywotnym), przy czym za wiek rozpoczęcia terapii przyjęto 32 r. ż.. Porównanie przeprowadzono z lekami steroidowymi stosowanymi w WZJG, jako grupy analizowanej łącznie (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii budesonidem MMX we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z innymi lekami steroidowymi, pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty w analizowanej populacji, niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu z zastosowaniem RSS lub bez, czyli jest strategią dominująca.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii Cortiment MMX vs leki steroidowe i progę opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cortiment MMX jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez wnioskodawcę.

Oszacowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ wskaźnik CUR dla leku Cortiment MMX jest nie wyższy niż wskaźnik CUR dla leków steroidowych, wynosi 942,44 zł, a z perspektywy wspólnej odpowiednio 1 204,68 zł.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- krótki czas obserwacji w badaniach klinicznych;
- brak możliwości uzyskania wyników porównań bezpośrednich i pośrednich wnioskowanej technologii z komparatorami; brak publikacji uzasadniających założenie o wyższości klinicznej terapii nad alternatywnymi technologiami medycznymi; założenie to może zawyżać wynik analizy ekonomicznej na korzyść ocenianej technologii
- oszacowanie przez wnioskodawcę wielkości efektów zdrowotnych porównywanych technologii na podstawie opinii ekspertów klinicznych; brak jest badań potwierdzających takie założenie, a w analizie efekt zdrowotny technologii wnioskowanej wykazano tylko wobec placebo; założenie to może zawyżać wynik analizy ekonomicznej na korzyść ocenianej technologii;
- zastosowanie w ocenie profilu bezpieczeństwa założenia dotyczącego równoważności dawek leków sterydowych i 7-krotnie niższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla budesonidu MMX niż dla komparatorów; brak jest badań potwierdzających to założenie; założenie to może zawyżać wynik analizy ekonomicznej na korzyść ocenianej technologii;

- w modelu ekonomicznym nie uwzględniono wystąpienia steroidooporności i steroidozależności oraz przewidziano dożywnotnie leczenie nawrotów choroby lekami steroidowymi podczas, gdy wytyczne polskie nie zalecają wielokrotnych powrotów do takiego leczenia; ponadto model nie uwzględnia możliwości przejścia do stanu: ciężkiego WZJG, nowotworu jelita grubego oraz kolektomii.

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. nr 122, poz.696 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.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

W ramach obliczeń własnych Agencji oszacowano cenę progową dla leku Cortiment MMX uwzględniając koszty stosowania substancji czynnych prednizon, prednizolon, metyloprednizolon (bez marż detalicznych), w schemacie dawkowania użytym w analizie wnioskodawcy.

Cena zbytu netto, przy której koszt leczenia rzutu w łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego produktem leczniczym Cortiment MMX jest nie wyższy od kosztu leczenia lekami steroidowymi, wynosi 59,28 zł.

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.

Ocenę wpływu na budżet decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2016–2018).

Prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Cortiment MMX we wnioskowanym wskazaniu i populacji, w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku wyniosą w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:

- z perspektywy NFZ od 2,62 mln PLN [redacted] do 5,29 mln PLN [redacted];
- z perspektywy NFZ + pacjent od 3,25 mln PLN ([redacted] do 5,52 mln PLN [redacted]).

Objęcie refundacją preparatu Cortiment w pierwszych trzech latach kalendarzowych refundacji leku wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii w stosunku do scenariusza istniejącego:

- z perspektywy NFZ od 701 tys. PLN [redacted] do 3,36 mln PLN [redacted];
- z perspektywy NFZ + pacjent od 567 tys. PLN [redacted] do 2,84 mln PLN ([redacted]).

Agencja wykonała obliczenia własne zmieniając trzy parametry następująco:

- brak kosztów działań niepożądanych;
- liczba pacjentów z WZJG w Polsce na podstawie opinii 8 ekspertów (tj. 94 595);
- dawkowanie GKS zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej tzn.: 40 mg prednizolonu przez 8 tygodni z redukcją dawki 5 mg/tydzień.

Wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją preparatu Cortiment MMX w pierwszych trzech latach z perspektywy NFZ + pacjent wyniosą w wariancie z RSS: [redacted].

Niepewność oszacowań wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii jest wysoka ze względu na założenie:

- o wyższym niż wskazywane w wytycznych dla wnioskowanego wskazania dawkowanie komparatorów, co może zawyżać koszty alternatywnych technologii medycznych i zaniżać koszty inkrementalne wynikające z decyzji o objęciu technologii refundacją;
- o liczebności populacji chorych na WZJG w Polsce, która nie jest dokładnie znana; oszacowania ekspertów klinicznych oraz wykonane na podstawie danych epidemiologicznych cechują się znaczącym rozrzutem; we wstępnym przeglądzie literatury i publikowanych doniesieniach zwraca się uwagę na powolny lecz stały wzrost rozpoznawalności w populacji dziecięcej; oszacowania przyszłej populacji dorosłych mogą być niedoszacowane, a inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet może być w konsekwencji zaniżony;
- z uwagi na obecność na rynku, za pełną odpłatnością, preparatu Budenofalk, zawierającego tę samą substancję czynną, co produkt wnioskowany, dostępnego w formie kapsułek dojelitowych twardych i pianki doodbytniczej; nie można wykluczyć, że populacja pacjentów stosujących ten produkt zastąpi go wygodniejszą formą, ponadto refundowaną; Brak uwzględnienia tej populacji w analizie wpływa na zniżenie wynik analizy wpływu na budżet;
- o udziałach w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określona na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Proponowany instrument dzielenia ryzyka w bardzo ograniczonym stopniu zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii. Proponuje się utrzymanie wnioskowanego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka, ale dalsze obniżenie jednostkowego kosztu terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponował obniżenie ceny urzędowej każdego leku (widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej (tj. w momencie ponownego obejmowania tych leków refundacją). Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Uwzględniając dane refundacyjne z okresu styczeń 2014 – grudzień 2014 obliczono teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 2 lata).

W wyniku wprowadzenia rozwiązań wskazanych w analizie wnioskodawcy, z uwzględnieniem RSS, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. ██████████ w analizowanym horyzoncie czasowym. W wersji bez uwzględnienia RSS płatnik publiczny zaoszczędzi ok. ██████████ w analizowanym horyzoncie czasowym.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Międzynarodowe wytyczne kliniczne odnoszą się ogólnie do zastosowania leków steroidowych, jako leczenia drugiego rzutu w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie mesalazyną bądź 5-ASA bez wyszczególniania substancji czynnej wnioskowanego produktu leczniczego.

Wyjątkiem są rekomendacje kliniczne *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus (CAG 2015, Kanada)*, gdzie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG budezonid MMX jest rekomendowany jako alternatywne leczenie pierwszego rzutu w celu indukcji całkowitej remisji.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania leku Cortiment MMX.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cortiment MMX jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (Holandia, Irlandia, Wielka Brytania). Lek jest finansowany w 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.06.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1639.2015.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Cortiment MMX, budezonid, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909991205966; we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2015 z dnia 4 września 2015 roku w sprawie oceny leku Cortiment MMX (budezonid), we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2015 z dnia 4 września 2015 roku w sprawie oceny leku Cortiment MMX (budezonid), we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do

umiarkowanej, aktywnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.

2. Wniosek o objęcie refundacją leku CORTIMENT MMX (budezonid) we wskazaniu: „Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-18/2015.
3. <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa>
4. <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1630998,1,pozar-w-jelicie-czyli-wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego,index.html>
5. http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer_wydania=4344&art=2