



Opinia Rady Przejrzystości

nr 318/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budesonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających budesonid jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opiniach nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 oraz nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych określonych w załącznikach do pism o sygnaturach odpowiednio MZ-PL-460-14444-21/GB/12 oraz MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zgodnie z opiniami ekspertów cytowanymi w opracowaniach AOTM (AOTM-OT-434-14/2012 oraz AOTM—OT-434-31/2013), a także dostępnymi w ograniczonej liczbie rekomendacjami oraz wynikami badań retrospektywnych leczenie immunosupresyjne w leczeniu jelitowej postaci GVHD rozpoczyna się od podania budesonidu i nie ma skutecznej alternatywy dla takiego postępowania, o udokumentowanej skuteczności klinicznej. Nie pojawiły się żadne nowe lub dodatkowe dowody, które mogłyby wpłynąć na poprzednie i obecną opinię Rady Przejrzystości w tym zakresie.

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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków,



środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **budesonid** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną budesonid, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
208	Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) jest stosunkowo częstym powikłaniem transplantacji allogenicznych komórek poprzedzonych kondycjonowaniem miełoablacyjnym [wysokodawkową chemioterapią skojarzoną lub nie z napromienianiem]. GVHD jest uznawana za główną przyczynę zachorowań związanych z przeszczepem komórek macierzystych, wpływającą na jakość życia pacjentów oraz śmiertelność. Jest opisywana jako rozległa reakcja zapalna, której przyczyną jest rozpoznawanie antygenów gospodarza jako obce przez limfocyty T dawcy. Wyróżnia się dwa zasadnicze typy choroby – ostrą i chroniczną/przewlekłą.

Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zalicza się do GVHD zlokalizowanej w obrębie przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal GVHD - GI GVHD). Objawami choroby mogą być mdłości, wymioty, anoreksja, biegunka, w tym biegunka krwawa, zaparcia, bóle brzucha.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Budesonid: grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroid do stosowania miejscowego, kod ATC: A07E A06

Budesonid jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Jego mechanizm działania opiera się na zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowaniu reakcji z udziałem cytokin.

Po doustnym podaniu czystego, zmikronizowanego budesonidu jest on szybko i całkowicie wchłaniany. Po zażyciu produktu Entocort w kapsułkach budesonid wchłania się głównie w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, Entocort (3 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 100 kapsułek w opakowaniu) zarejestrowany jest we wskazaniu: Choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.

Entocort otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 27 lipca 1999 r. Pozwolenie to zostało przedłużone 6 października 2004 roku oraz 1 lipca 2005 roku.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego, w postaci jelitowej GVHD zaczynamy od budesonidu, natomiast inne technologie mogą być stosowane tylko przy jego nieskuteczności.

W leczeniu GVHD wykorzystywana jest immunosupresja doustna (sterydy) lub przy braku poprawy inne leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, przeciwciała monoklonalne).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nierandomizowane badania: Bertz 1999 oraz Andree 2008. Najistotniejsze wyniki zostały zaprezentowane w rekomendacjach klinicznych (Dignan 2012 i Wolf 2011).

Ponadto, odnaleziono informacje o zakończonych badaniach klinicznych III fazy:

- Budesonide for Prevention of Acute Gastrointestinal GVHD Following Allogenic Stem Cell Transplantation (zakończone w styczniu 2010 roku);
- Treatment of Gastro-Intestinal and/or Hepatic Graft Versus Host Disease With Budesonide in Patients Following Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (zakończone w kwietniu 2005).

Brak jednak publikacji pełnotekstowych opisujących wyniki tych badań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Ekspert kliniczny opowiedział się za dalszym finansowaniem z środków publicznych produktów leczniczych zawierających budesonid, argumentując w sposób następujący:

- Jest to najtańsza i jednocześnie najskuteczniejsza technologia medyczna stosowana w Polsce w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;
- Brak dowodów naukowych wskazujących, że inny lek ma przewagę nad budesonidem;

Brak argumentów za zaprzestaniem dalszego finansowania z środków publicznych produktów leczniczych zawierających budesonid.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwa zestawy rekomendacji klinicznych na temat leczenia GVHD zlokalizowanej w obrębie przewodu pokarmowego:

- w rekomendacjach Digan 2012:

Zaleca się rozważenie możliwości zastosowania w leczeniu GI aGVHD nieabsorbowalnych steroidów miejscowo, w tym budesonidu, w celu zmniejszenia dawki systemowych steroidów. Siłę i jakość rekomendacji określono na poziomie 2B. Ponadto stwierdzono, że leczenie miejscowe może grać istotną rolę w leczeniu cGVHD u pacjentów z łagodną postacią choroby.

- w rekomendacjach niemiecko-austriacko-szwajcarskich Wolf 2011:

ze względu na nasilenie choroby:

- w łagodnej postaci cGVHD zaleca się stosowanie miejscowej immunosupresji lub samych steroidów systemowych. Ze względu na fakt, że leczenie miejscowe jest zazwyczaj leczeniem objawowym i nie ma na celu kontroli całego procesu chorobowego, powinno być kontynuowane tylko tak długo, jak długo utrzymują się objawy i może zostać zakończone w przypadku stwierdzenia ich remisji. Ze względu na liczne działania niepożądane steroidów stosowanych systemowo zagrażające prawidłowemu rozwojowi, u dzieci postępowanie takie powinno być ostrożne, ograniczone czasowo do niezbędnego minimum, a stan zdrowia dziecka powinien być starannie monitorowany.
- w umiarkowanej postaci cGVHD wymagane jest podawanie systemowych środków immunosupresyjnych. Dodatkowe leczenie miejscowe może być zastosowane, aby przyspieszyć odpowiedź lub aby zwiększyć odpowiedź miejscową, jednak nie zastępuje leczenia systemowego;
- w ostrej postaci cGVHD należy postępować podobnie, jak w przypadku leczenia umiarkowanej postaci cGVHD, przy czym zaleca się podawanie dodatkowych leków;

w leczeniu GI cGVHD:

- Tak jak w przypadku innych lokalizacji, możliwe jest leczenie miejscowe GI cGVHD zarówno w połączeniu z systemową immunosupresją, jak i w monoterapii łagodnych objawów ograniczonych do jelit. Pomimo dowodów na skuteczność, leczenie miejscowe GI cGVHD jest raczej objawowe i nie jest ukierunkowane na leczenie przyczyn choroby. Budesonid jest opcją terapeutyczną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej cGVHD i jest dobrze tolerowany. Kategorie rekomendacji określono na C-1, III-2.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-31/2013, Budesonid we wskazaniu: Leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, 20.11.2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.