



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 256/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach: wrzodziejące
zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Uzasadnienie

Dostępny jest produkt leczniczy Entocort, zawierających tą samą substancję czynną o przedłużonym uwalnianiu, który może zapewnić dostępność do leczenia dla tej grupy chorych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Uceris (budesonide) tabletki 9 mg, we wskazaniach:

- Wrzodziejące zapalenie jelita-grubego
- Choroba Leśniowskiego-Crohna

Tryb zlecenia: art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 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.).

Problem zdrowotny

K51 – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat. U 15% choroba nieswoistego zapalenia jelit (do którego włączamy prócz WZJG także chorobę Leśniowskiego-Crohna), charakteryzująca się stanem zapalnym o nierozpoznanej do końca etiopatogenezie, a prowadząca w konsekwencji do niedożywienia, rozpoczyna się w okresie dziecięcym.

Obraz kliniczny

Zmiany w WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Często występuje osłabienie i zmniejszenie masy ciała. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie. Jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Stan przedmiotowy większości



chorych jest dobry. W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka. Ponadto badanie przedmiotowe może ujawnić objawy powikłań jelitowych lub pozajelitowych. WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów. Mogą nimi być stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ)), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg u młodszych pacjentów (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę.

Diagnostyka

RTG przeglądowy jamy brzusznej

W cięższych rzutach choroby może ujawnić się ostre rozdęcie okrężnicy, które należy rozpoznać, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi > 6cm.

Kontrastowy wlew doodbytniczy

We wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistość i płytkie owrzodzenia błony śluzowej. W późniejszej fazie obserwuje się polipy rzekome. W przewlekłej postaci choroby występuje zanik haustracji i skrócenie jelita (obraz rury). U 15-20% chorych z zajęciem całej okrężnicy nieprawidłowy jest również obraz końcowego odcinka jelita krętego. Zastawka krętniczno-kątnicza jest otwarta, światło jelita poszerzone, a błona śluzowa wygładzona. Przeciwwskazaniem do badania jest ciężki rzut choroby, gdyż w takich przypadkach może ono spowodować rozdęcie okrężnicy.

Inne badania kontrastowe

Tomografia komputerowa, stosowana w przypadku przeciwwskazania do wlewu kontrastowego. Ujawnia pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji.

Endoskopia

W aktywnej fazie choroby błona śluzowa jest zaczerwieniona, ziarnista, obrzęknięta, matowa i krucha. Siatka naczyń krwionośnych jest niewidoczna. W ciężkich postaciach występują owrzodzenia i polipy zapalane, a w świetle jelita obecne są śluz, ropa, krew. W długotrwałej chorobie widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego. W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy. Badanie endoskopowe jest przede wszystkim potrzebne do oceny zakresu zmian, różnicowania z ChLC oraz do nadzoru onkologicznego.

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Obraz histologiczny będzie zależny od fazy choroby. Wyróżnia się obraz w fazie aktywnej, fazie gojenia oraz remisji.

Zwykle rozpoznanie ustala się na podstawie:

- obrazu endoskopowego jelita grubego
- wyniku badania histopatologicznego wycinku błony śluzowej.

Klasyfikacja ciężkości rzutów choroby oparta jest na kryteriach Truelove'a i Wittsa.

Ze względu na klasyfikację i rozległość WZJG dzieli się na:

- zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na okrężnicę esowatą),
- postać lewostronną/dystalną (zajęcie jelita grubego dystalnie od zgięcia śledzionowego okrężnicy),
- postać rozległą (zajęte długie odcinki jelita grubego, w tym proksymalnie od zgięcia śledzionowego, zajęcie całego jelita grubego).

Rozpoznanie WZJG wśród dzieci należy przede wszystkim różnicować z zakażeniami bakteryjnymi, pasożytniczym, z biegunkami po antybiotykach, polipami jelita grubego, zespołem jelit drażliwego oraz chorobami prowadzącymi do zespołu złego wchłaniania.

Leczenie

Leczenie dietetyczne

W okresie remisji, w zależności od stopnia niedożywienia dziecka, podaż energii powinna wynosić od 100 do 150 kcal (419-628 kJ)/kg m.c., a białka 1,5-3,0 g/kg m.c. Przy objawach zapalenia jelita, zespołu złego wchłaniania i niedożywienia dodatkowo rozważa się stosowanie diet polimerycznych, bezreszkowych, a nawet żywienia pozajelitowego. Wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby oraz w leczeniu stanów zapalnych uchyłków.

Farmakoterapia

Uceris (budesonide) tabletki 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna AOTM-OT-431-36/2013. Podstawowym lekiem jest sulfalazyna w dawce 40-60 mg/kg mc./dobę. W razie jej nietolerancji należy podać mesalazynę. Dodatkowo stosuje się: metronidazol, glikokortykosteroidy. W przypadkach o ciężkim przebiegu stosuje się hydrokortyzon dożylnie lub w zapaleniach umiarkowanych we wlewkach doodbytniczych.

3) Leczenie chirurgiczne

Wskazania do kolektomii: brak efektów leczenia w ciągu 12 miesięcy, zahamowanie wzrostu i dojrzewania, utrzymywanie się choroby powyżej 10 lat i/lub dysplazja komórkowa w badaniu histopatologicznym. W okresie ostrym choroby kolektomię zaleca się gdy występuje masywny krwotok, perforacja jelita lub przebieg jest piorunujący (brak efektu leczniczego w ciągu 5 dni).

K50 – Choroba Crohna.

Definicja

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Na świecie używa się nazwy „choroba Crohna” bez względu na lokalizację zmian. W Polsce używamy nazwy „choroba Leśniowskiego i Crohna” przede wszystkim w odniesieniu do zmian w jelicie cienkim.

Epidemiologia

ChLC, podobnie jak WZJG, występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok. Wydaje się, że ChLC występuje rzadziej niż WZJG. Chorują głównie osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

Obraz kliniczny

Choroba cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia, osłabienie, uczucie wyczerpania. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą zmiany okołodobytnicze (przetoki). Choroba może rozpoczynać się w jamie ustnej. Chorobie Leśniowskiego-Crohna mogą towarzyszyć inne choroby o charakterze autoagresyjnym, np. stawowe (*arthritis*), oczne (*uveitis*), skórne (*erythema nodosum*). Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jest często opóźnione – mylone z *anorexia nervosa*, czy z tzw. kolagenozami. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym. W ocenie przebiegu choroby, efektywności leczenia pomocne są różne skale, np. wg Hyamsa w modyfikacji Ryżki.

Ważne miejsce zajmuje ocena stanu rozwoju dziecka (jego odżywienia), w tym wskaźnik Cole’a.

Z badań laboratoryjnych należy wymienić:

1. Ocenę aktywności procesu zapalnego (OB, leukocytoza, CRP, alfa-1-glikoproteiny – seromukoid, wydalanie alfa-1-antytrypsyny w kale i kaloprotektyny).
2. Ocenę stanu odżywienia (hemoglobina (Hb), albuminy, prealbuminy, stężenie witamin, pierwiastków śladowych itd.)
3. Ocenę czynności jelita krętego (cholesterol, kwasy żółciowe, kwas foliowy, witamina B12).

W badaniu radiologicznym stwierdza się zwłaszcza w ileum terminale, zgrubienia błony śluzowej i podśluzowej, głębokie owrzodzenia i szczeliny (tzw. Spicule), przetoki międzypętlowe lub zewnętrzne, obraz brukowania, odcinki usztywnień jelita i przewężeń.

Badanie USG pozwala na wykazanie pogrubienia ściany jelita, obecności ropni w jamie brzusznej; jest również pomocne w monitorowaniu leczenia. Endoscopia wskazuje w 20% zmiany zapalne w tzw. Prostnicy (rektoskopia), obrzęk i granulację błony śluzowej, owrzodzenia z tworzeniem głębokich szczelin. Zmiany mają charakter odcinkowy głównie w okolicy krętniczko-kątniczej. Z czasem dochodzi do wytworzenia polipów rzekomych. Charakterystyczne są zniekształcenie jelit, zwężenia i przetoki. W około 50% stwierdza się histologiczne zmiany zapalne. Charakterystyczne są ziarniniaki z komórkami nabłonkowymi.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Uceris (budezonid) w postaci tabletek á 9 mg. Produkt ten nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski i jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz.1381). Substancja czynna budezonid należy do grupy farmakoterapeutycznej Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, Kortykosteroidy do stosowania miejscowego, Budezonid. DDD określone przez Światową Organizację Zdrowia równe jest 9 mg. Zgodnie z odnalezioną na stronach amerykańskiej agencji rejestracji (FDA), Charakterystyką Produktu Leczniczego Uceris (budezonid tabletki 9 mg) wskazaniem do jego stosowania jest indukcja remisji u pacjentów z aktywnym, łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm działania określony w ChPL Uceris wskazuje że budezonid jest glikokortykosteroidem wykazującym silne działanie przeciwzapalne. Preparat Uceris zawierający budezonid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, powlekany się powłoką w celu ochrony substancji czynnej przed rozpuszczeniem w żołądku, otoczka opóźnia uwalnianie do czasu ekspozycji budezonidu w pH ≥ 7 w jelicie cienkim. Podczas rozpadu powłoki, matryca rdzenia tabletki zapewnia przedłużone uwalnianie budezonidu (w czasie). Zalecana dawka ww. leku podczas indukcji remisji u dorosłych pacjentów z aktywnym, łagodnym do umiarkowanego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to 9 mg (doustnie) raz na dobę, rano z jedzeniem lub bez jedzenia przez okres do 8 tygodni. Produkt leczniczy Uceris należy połykać w całości i nie żuć, nie zgniatać i nie łamać.

Uwagi analityków AOTM: Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Uceris (budezonid) tabletki 9 mg brak jest wskazania do jego stosowania w leczeniu (będącej przedmiotem niniejszej analizy) choroby Leśniowskiego-Crohna.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie dokonanego przez analityków przeglądu literatury, a także nadesłanych opinii eksperckich, wnioskuje się, że chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego można leczyć przy pomocy: odpowiednio kalorycznej diety wraz z ustaloną podażą białek; diety polimerycznej i bezresztkowej, żywienia pozajelitowego. Ponadto wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby. Dostępnymi i uznanymi w leczeniu lekami są: sulfasalazyna, mesalazyna, tradycyjne glikokortykosteroidy, a w cięższych przypadkach metronidazol oraz hydrokortyzon, które są finansowane ze środków publicznych ww. wskazaniach w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne na receptę w aptece. Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką, gdy inne metody leczenia zawodzą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe, jak i badania pierwotne, dotyczące oceny klinicznej wskazanej substancji czynnej. Obecnie stwierdza się korzystny efekty budezonidu á 9 mg w indukcji aktywnej remisji choroby Crohna, w szczególności gdy choroba ta zajmuje część krętniczko-okrężniczą jelit. Jego działanie jest jednak porównywalne do stosowanego już w chorobie konwencjonalnego kortykosteroidu, jakim jest prednizolon. W chwili obecnej brakuje wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności budezonidu á 9 mg w utrzymaniu remisji choroby Crohna. Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań, które oceniałyby skuteczność budezonidu á 9 mg w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Odnalezione wyniki tych badań są niejednoznaczne. Niemniej jednak, nowe formuły

budezonidu MMX wykazały efektywność w fazie początkowej przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uceris (budesonid) podaje, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: bóle głowy, nudności, ból brzucha, zmęczenie, uczucie wzdęcia, trądzik, infekcja dróg moczowych, bóle stawów i zaparcia, obniżony poziom kortyzolu we krwi. Budesonid jak i inne glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym może przyczyniać się do wystąpienia następujących działań niepożądanych: hiperkortykoizm i zahamowanie funkcji nadnerczy; objawy odstawienia steroidów u pacjentów przechodzących z terapii glikokortykosteroidami; immunosupresja; zwiększona podatność na ogólnoustrojowe działanie glikokortykosteroidów.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono ponad 20 rekomendacji. Podczas wyszukiwania odnaleziono także jedne polskie wytyczne. Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdza się, że stosowanie budesonidu jest zalecaną metodą leczenia choroby Crohna obejmującej jelito kręte i/lub prawą część okrężnicy, o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Zalecana dawka budesonidu nie zawsze była w rekomendacjach przedstawiana, ale większość odnalezionych zaleceń wskazuje dawkę 9 mg jako najbardziej skuteczną w początkowej fazie leczenia. W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego uwzględnia się terapię kortykosteroidami w przypadku gdy inne terapie (np. aminosalicylanami) nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Prednizon jest wówczas uznany za bardziej skuteczny, choć budesonid charakteryzuje się wyższym profilem bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wskazanych w raporcie baz, nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Uceris bądź substancji budesonid dostępnej w pojedynczej dawce 9 mg. Uwagi analityków AOTM: Należy podkreślić, iż odnalezione rekomendacje kliniczne nie wymieniały nazw poszczególnych produktów handlowych. Ponadto, nie w każdej z odnalezionych rekomendacji klinicznych odnaleziono informacje dotyczące zalecanego schematu podawania dawki 9 mg budesonidu tj. czy należy stosować dawkę jednorazowo w ciągu dnia czy 3 dawki po 3 mg.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-431-36/2013, Uceris (budesonide) tabletki 9 mg we wskazaniach: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.