



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Mesalazyna**  
**we wskazaniu:**

popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.1.2017

Data ukończenia: 21 grudnia 2017 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Bd.</b>	Brak danych
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CRC</b>	rak jelita grubego (łac. <i>carcinoma intestini crassi</i> )
<b>CRP</b>	Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (ang. <i>chronic radiation proctitis</i> .)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>HYD</b>	hydrokortyzon
<b>ISOO</b>	International Society of Oral Oncology
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>MASCC</b>	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
<b>MES</b>	mesalazyna
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NF-κB</b>	czynnik jądrowy kappa B
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PRAR-γ</b>	receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów
<b>PZBSO</b>	Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy
<b>RTOG</b>	skala Radiation Therapy Oncology Group służąca do oceny popromiennego zapalenia odbytu
<b>SOMA</b>	skala Subjective Objective Management Analytic
<b>SUK</b>	sukralfat
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>11</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>18</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>20</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	20
7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych.....	20
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	20
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	21
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	22
7.4.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	24
7.4.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	24
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	25
7.4.4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	26
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>27</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	27
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>30</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>33</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>34</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	34
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	36

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2017-11-09  
PLA.4604.878.2017.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Leki zawierające mesalazynę, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie o refundacji,

we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot Odpowiedzialny
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	5909991084011	Astellas Pharma Sp. z o.o. ul. Osmańska 14 02-823 Warszawa
Asamax 250, czopki, 250 mg	30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.)	5909991083816	
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909991084110	
Asamax 500, czopki, 500 mg	30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.)	5909991083915	
Crohnax, czopki, 1000 mg	15 szt.	5907529110003	Farmina sp. z o.o. ul. Lipska 44 30-721 Kraków
Crohnax, czopki, 1000 mg	30 szt.	5907529110027	
Crohnax, czopki, 250 mg	30 szt.	5909991074012	
Crohnax, czopki, 500 mg	30 szt.	5907529109809	
Pentasa, czopki, 1 g	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990656820	Ferring GmbH Wittland 11 D-24109 Kiel Niemcy
Pentasa, czopki, 1 g	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990656813	
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 sasz.po 2 g granulatu	5909990855315	
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 szt.	5909990974375	

Pentasa, zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml	7 szt.po 100 ml	5909990818815	Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstrasse 5 79108 Freiburg Niemcy
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 2 g	60 sasz.	5909990974184	
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990662111	
Salofa k, zawiesina doodbytnicza, 4 g/60 ml	7 but.po 60 ml	5909990970117	
Salofalk 1 g, czopki, 1 g	30 szt.	5909990806430	
Salofalk 250, czopki, 250 mg	30 szt. (6 blist.po 5 szt.)	5909990088829	
Salofalk 500, czopki, 500 mg	30 szt. (6 blist.po 5 szt.)	5909990422227	
Salofa k 500, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990400119	

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*  
popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO)

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), pismem z dnia 6 listopada 2017 r. znak PLA.4604.878.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 9.11.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność finansowania ze środków publicznych leków zawierających:

- mesalazynę,

w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO), z uwzględnieniem:

- a) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- b) bezpieczeństwa stosowania,
- c) relacji korzyści i ryzyka stosowania,
- d) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- e) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Produkty zawierające mesalazynę nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- Przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- Opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- Przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie radioterapii onkologicznej, przy czym otrzymano odpowiedź tylko od jednego eksperta.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (ang. chronic radiation proctitis, CRP) to zespół chorobowy, który jest następstwem ubocznym radioterapii. Radioterapia jest jedną z ważniejszych metod leczenia nowotworów narządów miednicy małej.

#### Etiologia i patogenez

Główną przyczyną CRP jest radioterapia. Odbytnica jest najbardziej narażonym narządem w miednicy małej na wtórny efekt napromieniowania. Promieniowanie powoduje wyrzucenie elektronu z atomu, co skutkuje powstaniem wolnych rodników tlenowych. W wyniku powstawania wolnych rodników tlenowych i tlenu azotu, uwalniania cytokin oraz chemokin, nasila się miejscowa reakcja zapalna. Następstwem naświetleń jest 100-300-krotny wzrost aktywności interleukiny 1 beta, 5-6-krotny wzrost aktywności transformującego czynnika wzrostu TGF (ang. transforming growth factor) i czynnika martwicy nowotworu TNF alfa (ang. tumor necrosis factor) w tkankach. Wzrost wymienionych cytokin jest dobrym markerem popromiennego uszkodzenia tkanek.

#### Rozpoznanie choroby

W procesie diagnostycznym wykorzystuje się: dokładne badanie podmiotowe (wywiady), endoskopię z biopsją, enteroklizę jelita cienkiego, USG, tomografię komputerową (TK), badanie w rezonansie magnetycznym (MRI). CRP można się spodziewać u każdego chorego po radioterapii skierowanej na narządy zlokalizowane w miednicy mniejszej, który prezentuje objawy omawianej choroby.

W diagnostyce stosuje się dwie skale: Rectal Bleeding Score (RBS) i ocenę ryzyka krwawienia na podstawie obecności teleangiektazji. Rectal Bleeding Score składa się z 2 elementów: częstotliwości i ilości krwawienia. Poniżej omówiono poszczególne oceny przyznawane na skali RSB.

##### 1. Częstotliwość:

- ocena 3: trzy lub więcej epizodów krwawienia z odbytu na tydzień;
- ocena 2: 1-2 epizodów krwawienia na tydzień;
- ocena 1: mniej niż 1 epizod krwawienia na tydzień,

##### 2. Ilość:

- ocena 3: krew w misce klozetowej (ciężkie krwawienie);
- ocena 2: krew na stolcu;
- ocena 1: krew na papierze toaletowym.

Ocena ryzyka krwawienia na podstawie obecności teleangiektazji:

- Stopień 1 – mniej niż 10 teleangiektazji w odbytnicy;
- Stopień 2 – więcej niż 10 teleangiektazji w odbytnicy;
- Stopień 3 – zlewające się teleangiektazje;
- Stopień 4 – owrzodzenie na błonie śluzowej odbytnicy

Klasyfikacja zaawansowania CRP, która jest rekomendowana przez Radiation Therapy Oncology Group i European Organisation for Research and Treatment of Cancer została przedstawiona w rozdziale 7.4 wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Odbytnica jest najbardziej narażonym narządem miednicy małej na efekty uboczne napromieniowania. Objawami popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytnicy jest obrzęk, przekrwienie, zwiększone wydzielanie śluzu, kruchość śluzówki oraz krwawienie. Mogą pojawić się teleangiektazje (patologiczne naczynia krwionośne), owrzodzenia i martwica błony śluzowej powodująca krwawienia. W badaniu histologicznym stwierdza się obrzęk, objawy zapalenia, degenerację nabłonka, niewielką liczbę albo brak mitoz, ropnie w kryptach, zanikanie komórek macierzystych w kryptach, zwłóknienie podśluzówkowe, zapalenie błony wewnętrznej naczyń krwionośnych z tendencją do zarastania światła (*endarteritis obliterans*), co nasila procesy niedokrwienia i włóknienia błony śluzowej. Pod wpływem promieniowania jonizującego obserwuje się proces nowotworzenia naczyń krwionośnych (neoangiogeneza) w narządach miednicy, co jest przyczyną krwawień z odbytnicy, pęcherza moczowego i dróg rodnych.



Popromienne zapalenie odbytnicy przebiega w dwóch postaciach, w formie ostrej i przewlekłej.

Objawy ostrej formy CRP pojawiają się bezpośrednio po rozpoczęciu radioterapii lub w okresie pierwszych 3 miesięcy po radioterapii. Choroba ta wiąże się z powierzchniowym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy. Objawy kliniczne ostrej formy CRP to: mdłości, biegunka, kurczowe bóle w podbrzuszu, bolesne parcie na stolec, nagłość wypróżnień, nadmierne wydzielanie przez odbyt śluzu oraz niewielkie krwawienie z odbytu (u 20% chorych). Postać ostra CRP ustępuje samoistnie po zaprzestaniu radioterapii.

Objawy przewlekłej formy CRP mogą pojawić się już na początku radioterapii, jednak większość przypadków klinicznych zaczyna się średnio po 8-12 miesiącach, a czasem nawet po wielu latach od zakończenia radioterapii. Objawy kliniczne przewlekłej CRP są podobne do objawów formy ostrej, przy czym są one bardziej nasilone i obejmują: intensywne krwawienie, zwężenie odbytnicy (niekiedy przedziurawienie), przetoki i objawy niedrożności jelit.

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania objawów popromiennego uszkodzenia odbytnicy jest zależna od dawki, miejsca napromieniowania, metody radioterapii i zastosowania czynników cytoprotekcyjnych. Przy dawkach poniżej 50 Gy zwykle nie obserwuje się efektów ubocznych. Promieniowanie w dawkach 45-70 Gy powoduje niekorzystne następstwa średnio u 20% chorych. Najbardziej narażeni na efekty uboczne są pacjenci poddani promieniowaniu >70Gy, gdzie objawy niekorzystne występują u 30-60% chorych. Częstość występowania CRP po naświetleniach ocenia się na średnio 20%.

### Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia jest zatrzymanie nieprawidłowej angiogenezy i zmniejszenie niedokrwienia błony śluzowej odbytnicy. W tym celu stosuje się wiele leków, do których należą: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (w tym mesalazyna), sterydy (hydrokortyzon, betametazon), sukralfat, metronidazol, flawonoidy (daflon, diosmina), formalina we wlewkach lub przymoczkach, YAG-laser, plazmowa koagulacja argonowa. Ostatecznym leczeniem zalecanym jest leczenie chirurgiczne. Należy dodać, że mało jest informacji na temat skuteczności tych terapii opartych na dowodach naukowych (EBM – evidence based medicine).

Podstawowym elementem leczenia ostrej postaci CRP jest przerwanie radioterapii. Dodatkowo, jako postępowanie wspierające należy stosować leki przeciwbiegunkowe, wlewki odbytnicze ze sterydami i pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego.

Leczenie przewlekłej postaci CRP należy rozdzielić na dwie części: leczenie nieinwazyjne i inwazyjne. Leczenie nieinwazyjne (zachowawcze) opiera się na lekach przeciwzapalnych, sukralfacie, krótkołańcuchowych kwasach tłuszczowych, tlenie hiperbarycznym i antyoksydantach. Gdy jest ono nieskuteczne, zaleca się leczenie inwazyjne: plazmową koagulację argonową, ablację częstotliwości radiowej, YAG-laser, formalinę lub leczenie chirurgiczne.

Źródło: Bielecki 2014

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg danych NFZ w latach 2008-2017 odnotowano średnio 716 pacjentów rocznie z rozpoznaniem popromiennego zapalenia prostnicy. Szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem przedstawiono w tabeli poniżej.

W związku z faktem, że mesalazyna nie jest aktualnie refundowana we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu na podstawie danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie u jakiej części pacjentów będzie stosowana mesalazyna w przypadku objęcia jej refundacją.

**Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: K.62.7 (popromienne zapalenie prostnicy), na podstawie danych NFZ**

Rok	Liczba pacjentów
2008	493
2009	576
2010	550
2011	627

---

<b>Rok</b>	<b>Liczba pacjentów</b>
2012	714
2013	688
2014	866
2015	875
2016	944
2017*	771

\*dane za rok 2017 obejmują okres od stycznia do września

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Asamax		Crohnax	Pentasa		Salofalk		
		Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., EAN: 5909991084011 Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., EAN: 5909991084110	Asamax 250, czopki, 250 mg, 30 szt. (5 op. fol.po 6 szt.), EAN: 5909991083816 Asamax 500, czopki, 500 mg, 30 szt. (5 op. fol. po 6 szt.), EAN: 5909991083915	Crohnax, czopki, 1000 mg, 15 szt., EAN: 5907529110003 Crohnax, czopki, 1000 mg, 30 szt., EAN: 5907529110027 Crohnax, czopki, 250 mg, 30 szt., EAN: 5909991074012 Crohnax, czopki, 500 mg, 30 szt., EAN: 5907529109809	Pentasa, czopki, 1 g, 14 szt. (2 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990656820 Pentasa, czopki, 1 g, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990656813 Pentasa, granulatu o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz. po 2 g granulatu EAN: 5909990855315 Pentasa, granulatu o przedłużonym uwalnianiu, 2 g, 60 sasz., EAN: 5909990974184 Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., EAN: 5909990974375 Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990662111	Pentasa, zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml, 7 szt.po 100 ml, EAN: 5909990818815	Salofalk, zawiesina doodbytnicza, 4 g/60 ml, 7 but.po 60 ml, EAN: 5909990970117	Salofalk 250, czopki, 250 mg, 30 szt. (6 blist.po 5 szt.) EAN: 5909990088829 Salofalk 500, czopki, 500 mg, 30 szt. (6 blist.po 5 szt.) EAN: 5909990422227 Salofalk 1 g, czopki, 1 g, 30 szt., EAN: 5909990806430*
Kod ATC	A07EC02							
Substancja czynna	mesalazyna							

<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby. - Choroba Crohna w obrębie okrężnicy, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby	- Wrzodziejące zapalenie odbytnicy	- Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ze zmianami zlokalizowanymi w odbytnicy.	- Leczenie łagodnej i umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. - Choroba Crohn'a.	- Leczenie wrzodziejącego zapalenia esicy i odbytnicy.	- Ostry rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ( <i>ulcerative colitis</i> ).	<u>Czopki 250 mg:</u> Wrzodziejące zapalenie odbytnicy – w fazie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom choroby. <u>Czopki 500 mg:</u> Wrzodziejące zapalenie odbytnicy – w fazie zaostrzenia.	- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego– w fazie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom choroby; - Choroba Leśniowskiego-Crohna– w fazie zaostrzenia
<b>Oceniane wskazanie</b>	Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu							
<b>Droga podania</b>	doustnie	doodbytniczo	doodbytniczo	Doustnie / doodbytniczo	doodbytniczo	doodbytniczo	doodbytniczo	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Badania prowadzone nad mechanizmem działania salazosulfapirydyny, leku stosowanego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Crohna wykazały, że z substancji czynnej powstają w okrężnicy dwa metabolity: kwas 5-aminosalicylowy (mesalazyna) i sulfapirydyna. Zgodnie z wynikami najnowszych badań, terapeutyczny mechanizm działania salazosulfapirydyny opiera się na mechanizmie działania mesalazyny, jako jedyne biologicznie czynnego metabolitu, podczas gdy równocześnie powstająca sulfapirydyna najprawdopodobniej może być odpowiedzialna za większość działań niepożądanych występujących podczas leczenia salazosulfapirydyną. Prawdopodobnie mesalazyna wywiera bezpośrednie działanie przeciwzapalne na zmiany patologiczne w tkance śródmiąższowej jelita, tak więc regularne przyjmowanie zaleconej przez lekarza dawki może zatrzymać rozwój procesu chorobowego. Mesalazyna (z tabletek dojelitowych) jest uwalniana w końcowym odcinku jelita</p> <p>Mesalazyna wykazuje działanie przeciwzapalne. Mechanizm działania nie jest w pełni poznany. Może wiązać się z wychwytem wolnych rodników, hamowaniem syntezy prostaglandyn i (lub) zmniejszeniem chemotaksji neutrofilii oraz hamowaniem produkcji nadlętków. Po podaniu doodbytniczym czopki działają głównie miejscowo na błonę śluzową.</p> <p>Mesalazyna jest czynnym metabolitem sulfasalazyny, która od wielu lat stosowana jest w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohn'a. Wyniki badań klinicznych wskazują, że wartość lecznicza mesalazyny, zarówno po podaniu doustnym jak i doodbytniczym, wydaje się wynikać raczej z miejscowego działania na zmienione zapalnie tkanki niż z działania ogólnoustrojowego. Istnieją informacje wskazujące, że nasilenie zmian zapalnych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych mesalazyną pozostaje w odwrotnej korelacji do stężenia mesalazyny w śluzówce jelita. U pacjentów z chorobą zapalną jelit w zmienionych zapalnie tkankach jelit stwierdza się zwiększoną migrację leukocytów, nieprawidłowe wytwarzanie cytokin, zwiększoną produkcję metabolitów kwasu arachidonowego, szczególnie leukotrienu B4 oraz zwiększone wytwarzanie wolnych rodników. Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni zrozumiały, jednakże wskazuje się</p> <p>Mechanizm działania przeciwzapalnego nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Na podstawie badań <i>in vitro</i> sugeruje się hamujące działanie mesalazyny na lipoksygenazę. Ponadto obserwowano wpływ mesalazyny na stężenie prostaglandyny w błonie śluzowej jelita. Mesalazyna (kwas 5-aminosalicylowy) może także działać jako substancja wychwytyjąca wolne rodniki tlenowe. Po przejściu do światła jelita mesalazyna: <u>podana doodbytniczo</u> ma znaczne działanie miejscowe na błonę śluzową i tkankę znajdującą się pod błoną śluzową jelita; <u>podana doustnie</u> działa głównie miejscowo na błonę śluzową i tkankę podśluzową. Dlatego jest ważne, aby mesalazyna znalazła się w częściach jelita, objętych procesem zapalnym. Dostępność biologiczna i stężenia mesalazyny w osoczu krwi nie mają znaczenia dla skuteczności terapeutycznej leku, pozwalają jednak na ocenę bezpieczeństwa jego stosowania. W celu spełnienia tych kryteriów tabletki dojelitowe Salofa k 500 są powlekane substancją Eudragit L. Dlatego nie rozpadają się w żołądku a uwalnianie mesalazyny zależy od pH.</p>							

	cienkiego i początkowym odcinku jelita grubego.			<p>na takie mechanizmy zachodzące w śluzówce jelita, jak aktywacja izoformy-<math>\gamma</math> receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PRAR- <math>\gamma</math>) i hamowanie czynnik jądrowego kappa B (NF-<math>\kappa</math>B).</p> <p>Farmakologiczne działania mesalazyny <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Nie wiadomo, który z tych mechanizmów, jeśli którykolwiek, ma dominujący wpływ na skuteczność kliniczną mesalazyny.</p> <p><u>Dotyczy wyłącznie postaci czopków i zawiesiny doodbytniczej:</u></p> <p>U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego istnieje nieco większe ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (CRC). Działania mesalazyny obserwowane w modelach eksperymentalnych i biopsjach pobranych od pacjentów wspierają rolę mesalazyny w zapobieganiu CRC w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z desensytyzacją zarówno zależnych jak i niezależnych od zapalenia dróg sygnałów zaangażowanych w rozwój CRC powiązanego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Jednak dane z metaanaliz, w tym populacji referencyjnych i nierreferencyjnych, dostarczają niejednoznacznych informacji klinicznych co do korzystnego wpływu mesalazyny na ryzyko karcynogenezy związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p>				
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	30.04.2004	30.04.2004	30.04.2004	<p>Czopki: 27.02.1996 Granulat 1g: 30.01.2001 Granulat 2g:15.05.2012 Tabletki 500 mg: 21.03.1996 Tabletki 1 g: 15.05.2012</p>	13.07.2000	16.12.2002	<p>Czopki 250 mg: 25.05.1990 Czopki 500 mg: 28.06.1999</p>	05.02.1999

\*Nie odnaleziono informacji o tej postaci leku w rejestrze produktów leczniczych dostępnym na stronie: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results> (data dostępu: 19.12.2017)

Źródło: ChPL Asamax, ChPL Crohnax, ChPL Pentasa, ChPL Salofa k

Skróty: PRAR-  $\gamma$  – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów, NF- $\kappa$ B – czynnik jądrowy kappa B, CRC – rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*)

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające mesalazynę nie były dotąd oceniane w Agencji we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO).

Rada przejrzystości wydała natomiast trzykrotnie opinię dotyczącą refundacji mesalazyny w innych niż aktualnie oceniane wskazaniach pozarejestacyjnych, tj. w mikroskopowym zapaleniu jelita i w chorobie uchyłkowej jelit. W 2013 roku została również wydana Opinia Rady Przejrzystości dot. zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie ww. stanowisk i ich uzasadnień.

**Tabela 3 Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące ocenianych leków**

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Opinia
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2017 z dnia 23 stycznia 2017 r.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., 5909991084011</li> <li>Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909991084110</li> <li>Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz.po 2 g granulatu, 5909990855315</li> <li>Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., 5909990974375</li> <li>Pentasa, granulaty o przedl. uwalnianiu, 2 g, 60 sasz., 5909990974184</li> <li>Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990662111</li> <li>Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990400119</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopowe zapalenie jelita</li> <li>Choroba uchyłkowa jelit</li> </ul>	<p>Pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><b>Mikroskopowe zapalenie jelita</b></p> <p>Stosowanie mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita jest w niektórych sytuacjach klinicznych alternatywną terapią do budesonidu. Terapia budesonidem jest skuteczniejsza, ale nie zawsze możliwa do zastosowania.</p> <p>Zamiast mesalazyny można podawać sulfasalazynę, która jest jednak bardziej toksyczna i wymaga kontrolowania czynności szpiku.</p> <p>Zidentyfikowano badania kliniczne i retrospektywne wskazujące na możliwość podawania mesalazyny u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelita, jako terapia trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania.</p> <p>[...] Dane przedstawione w analizie potwierdzają, że mesalazyna nie stanowi leku pierwszego wyboru, ale może być przydatna jako dodatkowa opcja w niektórych sytuacjach klinicznych.</p> <p><b>Uchyłkowa choroba jelit</b></p> <p>Zidentyfikowano badania kliniczne i prospektywne wskazujące na możliwość podawania mesalazyny w uchyłkowej chorobie jelit u pacjentów, u których stosowanie odpowiedniego postępowania dietetycznego, niewchłanianego antybiotyku (rifaksiminy) i/lub leków rozkurczowych, czy przeciwcholinergicznym okazało się nieskuteczne. Leczenie różnicuje się w zależności od stadium i stopnia zaawansowania choroby. W dostępnych rekomendacjach opinii w tym zakresie są podzielone.</p> <p>[...]</p>
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl., 5909990400010</li> <li>Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990400119</li> <li>Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.), 5909990662111</li> <li>Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909991084011</li> <li>Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909991084110</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroskopowe zapalenie jelita</li> <li>Choroba uchyłkowa jelit</li> </ul>	<p>Pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie mesalazyny w przypadkach mikroskopowego zapalenia jelita jest traktowane jako alternatywna metoda terapeutyczna, choć mniej skuteczna od budesonidu. Skuteczność mesalazyny w tym wskazaniu potwierdzono w badaniach klinicznych i badaniach retrospektywnych.</p> <p>Zidentyfikowano również badania kliniczne i prospektywne uzasadniające podawanie mesalazyny w uchyłkowej chorobie jelit u chorych, u których nieskuteczne było postępowanie dietetyczne, stosowanie niewchłanianego antybiotyku i/lub leków rozkurczowych, a także przeciwcholinergicznym. Wykazano, że ciężkość</p>

Data i nr stanowiska/ uchwały	Leki	Wskazanie	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., 5909990855315</li> <li>• Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 tabl., 5909990974375</li> </ul>		objawów choroby z tendencją do mikrokrwawień, rytm wypróżnień i ryzyko nawrotu lub zaostrzenia się objawów chorobowych, zmniejsza się po zastosowaniu tej technologii. W dostępnych rekomendacjach opinie w tym zakresie są jednak podzielone. Rada w swoim stanowisku kierowała się pozytywną opinią krajowego eksperta.
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asamax 250, czopki, 250 mg, 30 czop. (5 blist. po 6 szt.), EAN 5909991083816</li> <li>• Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg; 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.), EAN 5909991084011</li> <li>• Asamax 500, czopki, 500 mg, 30 czop. (5 blist. po 6 szt.), EAN 5909991083915</li> <li>• Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.), EAN 5909991084110</li> <li>• Crohnax, czopki, 250 mg, 30 czop. (6 blist. po 5 szt.), EAN 5909991074012</li> <li>• Pentasa, czopki, 1000 mg, 28 czop. (blist.), EAN 5909990656813</li> <li>• Pentasa, czopki, 1000 mg, 14 czop. (blist.), EAN 5909990656820</li> <li>• Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.), EAN 5909990662111</li> <li>• Pentasa, zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml, 7 szt. a 100 ml, EAN 5909990818815</li> <li>• Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., EAN 5909990855315</li> <li>• Salofa k, zawiesina doodbytnicza, 4 g/60ml, 7 but.a 60 ml, EAN 5909990970117</li> <li>• Salofa k 250, czopki, 250 mg, 30 czop., EAN 5909990088829</li> <li>• Salofa k 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl., EAN 5909990400010</li> <li>• Salofa k 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl. EAN 5909990400119</li> <li>• Salofa k 500, czopki, 500 mg, 30 czop., EAN 5909990422227</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. (ograniczonym jedynie do choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), w mikroskopowym zapaleniu jelita;</li> <li>• stosowanie mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit;</li> </ul>	<p>Pozytywna (dot. zapalenia jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. i mikroskopowego zapalenia jelita) i jednocześnie negatywna (dot. uchyłkowej choroby jelit)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci (chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Podawanie mesalazyny jest rekomendowane m.in. przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Europejską Organizację ds. Choroby Crohna i Zapalenia Jelita oraz Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywnienia.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita wykazano w badaniu klinicznym i badaniach retrospektywnych. Mesalazyna może stanowić alternatywę terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu i utrzymaniu remisji choroby uchyłkowej jelit potwierdzono w kilkunastu badaniach klinicznych i kilku badaniach prospektywnych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>[...]</p>

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Z dostępnej literatury wynika, że leczenie farmakologiczne opisywanego wskazania obejmuje: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna), sterydy (hydrokortyzon lub betametazon), sukralfat, metronizadol, flawonoidy (dafilon i diosmina), formalinę we wlewkach, YAG-laser, tlen hiperbaryczny, plazmową koagulację argonową.



Leczenie popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu jest uzależnione od postaci choroby i może też obejmować leczenie chirurgiczne.

W toku przygotowywania opracowania nie odnaleziono wytycznych postępowania klinicznego w popromiennym zapaleniu błony śluzowej odbytu. Znaleziono natomiast wytyczne postępowania klinicznego we wskazaniu: zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal mucositis). Rekomendują one: sukralfat i tlen hiperbaryczny w leczeniu popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów otrzymujących leczenie radioterapią, amifostynę jako prewencję popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów z krwawieniem odbytu i probiotyki zawierające bakterie rodzaju *Lactobacillus* jako prewencję biegunki u pacjentów po radioterapii.

Według opinii prof. dr hab. n. med. Piotra Richtera, prezesa Polskiego Klubu Koloproktologii, aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu PZBSO to:

1. Terapia doustna (sulfasalazyna – tabletki dojelitowe, tabletki powlekane), przy czym w opinii eksperta skuteczność preparatów podawanych doustnie jest niska;
2. Terapia miejscowa (wlewki sukralfatu, sulfasalazyny, hydrokortyzonu),
3. Terapia endoskopowa (laserowa, argonowanie,) teleangiektazji.

Z powyższych danych wynika, że główną technologią alternatywną dla mesalazyny w leczeniu PZBSO stanowi sulfasalazyna, sukralfat, tlen hiperbaryczny a także hydrokortyzon. Zgodnie z Obwieszczeniem z dnia 25 listopada 2017 obecnie ze środków publicznych finansowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach dwa produkty lecznicze zawierające sukralfat, tj. Venter, tabletki (do stosowania w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy) oraz Ulgatran, zawiesina doustna (do stosowania w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy). Również sulfasalazyna i hydrokortyzon nie jest finansowany ze środków publicznych ani zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, przy czym sulfasalazyna zarejestrowana jest we wskazaniu: choroby zapalne jelit (tj. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Piotra Richtera, prezesa Polskiego Klubu Koloproktologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Najważniejsze informacje z otrzymanej opinii zostały wykorzystane w innych rozdziałach raportu.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.12.2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: „Chronic radiation proctitis”. Na powyższych stronach oraz w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji i opisanego w rozdz. 7 i 11 raportu nie odnaleziono rekomendacji i wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Znalaziono natomiast 2 rekomendacje i wytyczne postępowania klinicznego na wskazanie: zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal mucositis), w których opisany został temat popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu.

W obu odnalezionych rekomendacjach zaleca się stosowanie amifostyny i probiotyków zawierających bakterie z rodzaju *Lactobacillus* w prewencji PZBSO i stosowanie sukralfatu i tlenu hiperbarycznego w leczeniu PZBSO. Jednocześnie w obu odnalezionych rekomendacjach nie zaleca się stosowania mesalazyny w formie doustnej w prewencji PZBSO. Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd rekomendacji klinicznych we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2015 (Europa)</b> (nie zadeklarowano konfliktu interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESMO zaleca sukralfat do leczenia przewlekłego popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów z krwawieniem odbytu (<i>słabe dowody</i>).</li> <li>• ESMO nie rekomenduje kwasu 5-aminosalicylowego i jego pochodnych (<b>mesalazyna</b>, olsalazyna) w formie doustnej, jako leczenia prewencyjnego dla pacjentów z popromienną biegunką po radioterapii miednicy (<i>mocne dowody</i>).</li> </ul> <p>Rekomendacja dotyczy wskazania: zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p>
<p><b>MASCC/ISOO 2014 (międzynarodowa)</b>  <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MASCC/ISOO rekomenduje używanie amifostyny (<math>\geq 340 \text{ mg/m}^2</math>) jako leczenie prewencyjne na popromienne zapalenie odbytu u pacjentów otrzymujących leczenie radioterapią (<i>mocne dowody</i>)</li> <li>• MASCC/ISOO zaleca sukralfat do leczenia przewlekłego popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów z krwawieniem odbytu (<i>słabe dowody</i>).</li> <li>• MASCC/ISOO zaleca tlen hiperbaryczny do leczenia popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów otrzymujących leczenie radioterapią (<i>słabe dowody</i>).</li> <li>• MASCC/ISOO zaleca probiotyki zawierające bakterie rodzaju <i>Lactobacillus</i> jako leczenie prewencyjne na biegunkę u pacjentów po radioterapii i/ oraz chemioterapii. (<i>słabe dowody</i>)</li> <li>• MASCC/ISOO nie rekomenduje kwasu 5-aminosalicylowego i jego pochodnych (<b>mesalazyna</b>, olsalazyna) w formie doustnej, jako leczenia prewencyjnego dla pacjentów z popromienną biegunką po radioterapii miednicy (<i>mocne dowody</i>).</li> </ul> <p>Rekomendacja dotyczy wskazania: zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p>

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających mesalazynę we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 19.12.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego leku w ocenianym wskazaniu.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających mesalazynę w popromiennym zapaleniu błony śluzowej odbytu (PZBSO). Wyszukiwanie przeprowadzono 7 grudnia 2017 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11 raportu.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

**Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci poddawani radioterapii	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Mesalazyna	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem mesalazyny	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków, rekomendacje i wytyczne	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

#### 7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mesalazyny w ocenianym wskazaniu w dniu 19.12.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: *mesalazine, chronic radiation proctitis*.

W ww. bazach nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w ocenianym wskazaniu.

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne Sanguineti 2003 porównujące skuteczność mesalazyny (MES) w porównaniu do sukralfatu (SUK) i hydrokortyzonu (HYD) w porównaniu do sukralfatu (SUK) w zapobieganiu występowania popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu wywołanego radioterapią w terapii nowotworu prostaty. Ze względu na przedmiot raportu do analizy włączono dane wyłącznie dla porównania MES vs. SUK.

Włączone do analizy zostało także badanie jednoramienne Seo 2011, w którym analizowano skuteczność mesalazyny stosowanej jednocześnie doustnie i zewnętrznie w zapobieganiu popromiennemu zapaleniu błony śluzowej odbytu.

Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Sanguineti 2003</b> <u>Źródło finansowania:</u> W badaniu podano informację o braku finansowania ze strony firm farmaceutycznych	Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, jednoośrodkowe. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni <u>Interwencja*</u> Wlewka doodbytnicza z mesalazyny – MES (4 g żelu) Wlewka doodbytnicza z sukralfatu – SUK (3 g w 15 ml zawiesiny) Pianka doodbytnicza z hydrokortyzonem – HYD (100 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze zlokalizowanym nowotworem prostaty, którzy mieli otrzymać radioterapię konformalną 3D</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano</li> </ul> <u>Liczba pacjentów*:</u> MES – 8 SUK – 63 HYD – 63	<ul style="list-style-type: none"> <li>Występowanie toksyczności w obrębie odbytu <math>\geq 2</math> w skali Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)</li> </ul>
<b>Seo 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Jednoramienne, prospektywne badanie jednoośrodkowe. <u>Okres obserwacji:</u> 4 tygodnie <u>Interwencja:</u> 3 g MES doustnie + 1 g MES doodbytniczo (raz dziennie)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, u których stosowano radioterapię przy nowotworach ginekologicznych oraz okolic odbytu, i u których po raz pierwszy wystąpiło zapalenie błony śluzowej odbytu.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci wcześniej leczeni z powodu zapalenia błony śluzowej odbytu</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 23**	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena objawów toksyczności radioterapii w zakresie odbytu przy pomocy skali Subjective Objective Management Analytic (SOMA)</li> <li>Ocena teleangiektazji, krwawienia i kruchości błon śluzowych na podstawie sigmoidoskopii</li> </ul>

\*W AWA uwzględniono wyłącznie wyniki dla porównania MES vs. SUK

\*\*W analizie uwzględniono wyniki dla 20 pacjentów, pozostałych 3 pacjentów wykluczono z udziału w badaniu ze względu na ciężkie krwawienia z odbytu.

Skróty: MES – mesalazyna, SUK – sukralfat, HYD – hydrokortyzon, RTOG - skala Radiation Therapy Oncology Group, SOMA - skala Subjective Objective Management Analytic

### 7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie Sanguineti 2003 oceniono zgodnie z narzędziem Cochrane Collaboration służącym do oceny randomizowanych badań klinicznych. Ryzyko błędu metody randomizacji oraz utajenia alokacji uznano za niejasne, gdyż w opisie badania nie podano informacji o sposobie randomizacji oraz przydzielania pacjentów do grup. Ryzyko błędu zaślepienia badaczy i pacjentów analitycy określili jako wysokie, ponieważ w badaniu podano informację, że zaślepieni byli jedynie badacze, a pacjenci nie. Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów określono jako niejasne, ponieważ w badaniu przedstawiono jedynie informację, że pacjenci mieli nie podawać badaczom szczegółów na temat stosowanego leczenia. Ryzyko niekompletności danych na temat efektów uznano za wysokie ze względu na brak przedstawienia liczby pacjentów, u których wystąpiła toksyczność w obrębie odbytu  $\geq 2$  w skali RTOG w grupie SUK i HYD, wobec czego niemożliwa była weryfikacja wyników badania. Ryzyko błędu selektywnego raportowania uznano za niejasne ze względu na brak protokołu badania, na podstawie którego można byłoby ocenić zgodność punktów końcowych z wynikami opisanymi w publikacji.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Sanguineti 2003
Metoda randomizacji	niejasne
Utajenie alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie

Oceniany element	Sanguineti 2003
Zaślepienie oceny efektów	niejasne
Niekompletne dane nt. efektów	wysokie
Selektywne raportowanie	niejasne

Badanie Seo 2011 oceniono zgodnie ze skalą NICE służącą do oceny badań jednoramiennych. Badanie uzyskało 5 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Po jednym punkcie przyznano za jasne określenie celu badania, zdefiniowanie kryteriów włączenia i wykluczenia, jasność zdefiniowania punktów końcowych, prospektywność gromadzenia danych i jasny opis wyników badania. Nie przyznano punktów za wielośrodkowość badania (badanie było jednośrodkowe), brak określenia czy pacjenci byli kolejno włączani do badania oraz za brak stratyfikacji przy przedstawieniu wyników.

## 7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

### Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

### Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

### Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

#### Ryzyko wystąpienia ostrej toksyczności w obrębie odbytu $\geq 2$ w skali RTOG

W badaniu Sanguineti 2003 oceniano ryzyko wystąpienia ostrej toksyczności w obrębie odbytu przy pomocy skali RTOG, którą przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Skala Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) do oceny objawów wywołanych radioterapią**

Stopień	Objawy
0	Brak zmian
1	Zwiększona częstość lub zmiana w perystaltyce jelit niewymagająca farmakoterapii; dyskomfort w odbytnicy niewymagający podawania leków przeciwbólowych
2	Biegunka wymagająca podawania leków cholinolitycznych / wydzielanie śluzu niewymagające wkładek higienicznych; ból w odbytnicy lub brzuchu wymagający podania leków przeciwbólowych
3	Biegunka wymagająca podawania żywienia pozajelitowego; wzmożone wydzielanie śluzu lub krwawienie wymagające wkładek higienicznych; wzdęcia brzucha
4	Ostre lub podostre zaparcie, przetoka lub perforacja; krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające transfuzji; ból brzucha lub bolesne parcie na stolec wymagające wyłączenia żołądkowo-jelitowego lub dekompresji

Źródło: Sanguineti 2003

W grupie MES istotnie statystycznie częściej niż w grupie SUK występowało popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu o nasileniu co najmniej 2. stopnia w skali RTOG zarówno na koniec leczenia jak i w pierwszych trzech tygodniach terapii. Warto zwrócić uwagę na fakt, że po ośmiu tygodniach badania PZBSO o nasileniu co najmniej 2. stopnia w skali RTOG wystąpiło u blisko 90% pacjentów z grupy MES i u 62% pacjentów z grupy SUK.

**Tabela 9. Analiza skuteczności klinicznej - częstość występowania ostrej toksyczności w obrębie odbytu  $\geq 2$  w skali RTOG**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	n/N		HR (95% CI), p
			MES	SUK	MES vs SUK
Częstość występowania RTOG $\geq 2$ na koniec leczenia	Sanguineti 2003	8	Bd.*	Bd.**	3,3 (1,5; 7,4) p=0,004
Częstość występowania RTOG $\geq 2$ w pierwszych 3. tygodniach leczenia		3	Bd.	Bd.	2,5 (1,1; 5,7) p=0,03

\*Podano jedynie informację, że toksyczność wystąpiła u  $87,5 \pm 11,7\%$  pacjentów w grupie MES

\*\*Podano jedynie informację, że toksyczność wystąpiła u  $61,9 \pm 6,1\%$  pacjentów w grupie SUK

Skróty: Bd. – brak danych, MES – mesalazyna, SUK – sukralfat, RTOG - skala Radiation Therapy Oncology Group

#### Ocena objawów toksyczności radioterapii w okolicy odbytu przy pomocy skali Subjective Objective Management Analytic (SOMA)

W jednoramiennym badaniu Seo 2011 oceniano objawy toksyczności radioterapii w obszarze odbytu przy pomocy skali Subjective Objective Management Analytic (SOMA). Zasady punktacji w skali SOMA przedstawiono w poniższej tabeli. Niższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta.

**Tabela 10. Skala Subjective Objective Management Analytic (SOMA)**

Stopień	Krwawienie	Ból	Bolesne parcie na stolec	Częstość oddawania stolca na dzień	Punktacja*
1	Utajone	Okazjonalny	Okazjonalne	2-4 razy	1
2	>2 w tygodniu	Sporadyczny	Sporadyczne	4-8 razy	2
3	Utrzymujące się	Utrzymujący się	Utrzymujące się	>8 razy	3
4	Ciągłe	Oporny na leczenie	Oporne na leczenie	Niekontrolowane	4

\*liczba punktów przyznawanych w przypadku wystąpienia danej zmiany

W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku SOMA w zakresie krwawienia po 4 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Wynik taki oznacza zmniejszenie liczby krwawień u pacjentów.

Po 4 tygodniach terapii w porównaniu z wartością wyjściową nie wykazano istotnych statystycznie zmian w skali SOMA w zakresie bólu, parcia na stolec oraz częstości oddawania stolca. Obserwowano zmniejszenie uzyskiwanej punktacji we wszystkich z ww. wymiarów, jednak wartości zmian były niewielkie.

**Tabela 11. Analiza skuteczności klinicznej – zmiana nasilenia objawów toksyczności radioterapii w okolicy odbytu w skali SOMA**

Objaw oceniany w skali SOMA	Badanie	Czas obserwacji [tygodnie]	N	Średnia punktacja wyjściowa	Średnia punktacja na koniec badania	p
Krwawienie z odbytu	Seo 2011	4	20	2,10	1,70	0,002
Ból				0,30	0,20	0,163
Parcie na stolec				0,50	0,45	0,577
Częstość oddawania stolca				0,35	0,30	0,577

#### Ocena teleangiektazji, krwawienia i kruchości błon śluzowych na podstawie sigmoidoskopii

W jednoramiennym badaniu Seo 2011 oceniano teleangiektazję, krwawienia i kruchość błon śluzowych na podstawie obrazu sigmoidoskopii. Poniżej przedstawiono skalę służącą do oceny poszczególnych objawów.



**Tabela 12. Skala służąca do oceny nasilenia objawów na podstawie obrazu sigmoidoskopii**

Stopień	Teleangiektazja	Krwawienie	Kruchość błon śluzowych	Liczba punktów*
1	Zmiana ogniskowa	Krwawienie ogniskowe	Ogniskowe zaczerwienienie	1
2	Wiele niezlewających się zmian	Wiele niezlewających się miejsc krwawienia	Rozsiane, niezlewające się obszary kruchości błon śluzowych	2
3	Wiele zlewających się zmian	Wiele zlewających się miejsc krwawienia	Rozsiane, zlewające się obszary kruchości błon śluzowych	3

\*liczba punktów przyznawanych w przypadku wystąpienia danej zmiany

W 4 tygodniu badania wykazano istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących jednocześnie MES doustnie i doodbytniczo w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich trzech ocenianych wymiarach, tj. w zakresie teleangiektazji, nasilenia krwawień oraz kruchości błon śluzowych.

**Tabela 13. Analiza skuteczności klinicznej - ocena nasilenia objawów na podstawie obrazu sigmoidoskopii**

Objaw oceniany w skali SOMA	Badanie	Czas obserwacji [tygodnie]	N	Średnia punktacja wyjściowa	Średnia punktacja na koniec badania	p
Teleangiektazja	Seo 2011	4	20	1,80	1,45	<b>0,005</b>
Krwawienie				1,60	1,05	<b>&lt;0,001</b>
Kruchość błon śluzowych				1,35	1,00	<b>0,005</b>

#### 7.4.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Sanguineti 2003 nie analizowano innych punktów końcowych niż wystąpienie toksyczności w okolicy odbytu. W badaniu tym zaznaczono, że spośród 8 pacjentów u 7 wystąpiły ostre reakcje skórne w obrębie odbytu, przy czym u 5 pacjentów były to reakcje 3. stopnia w skali RTOG, a u dwóch – 2. stopnia. Na podstawie tych wyników autorzy badania zdecydowali się o przerwaniu leczenia w ramieniu mesalazyny. Dla porównania w grupie SUK reakcje skórne 3 stopnia w skali RTOG wystąpiły u 2 z 63 pacjentów, a w grupie HYD u 1 z 63 leczonych. Jednocześnie u żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu nie odnotowano toksyczności 4. stopnia w obrębie odbytu.

W badaniu Seo 2011 u 3 z 20 pacjentów w czasie trwania badania wystąpiły ciężkie krwawienia z odbytu, które wymagały leczenia z użyciem plazmy argonowej. Dodatkowo w publikacji zamieszczono informację, że mediana czasu po jakim wystąpiły objawy zapalenia błony śluzowej odbytu wynosiła 12 miesięcy (zakres wynosił 4-32 miesięcy).

#### 7.4.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Największe ograniczenie analizy stanowi niewielka ilość dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo mesalazyny stosowanej w popromiennym zapaleniu błony śluzowej odbytu (PZBSO). Do analizy włączono dwa badania, w tym jedno badanie randomizowane (pojedynczo zaślepione) Sanguineti 2003 porównujące skuteczność MES i SUK oraz jednoramienne badanie Seo 2011 porównujące stan pacjentów po 4 tygodniach leczenia jednocześnie MES w postaci doustnej i doodbytniczej ze stanem początkowym.

W badaniach oceniano skuteczność mesalazyny w postaci wlewki doodbytniczej (Sanguineti 2003) oraz stosowanej w skojarzeniu mesalazyny doustnej i w postaci czopków (Seo 2011). Zlecenie MZ dotyczy jednak wszystkich refundowanych obecnie produktów leczniczych zawierających mesalazynę, a więc oprócz tabletek dojelitowych, wlewk doodbytniczych i czopków, dotyczy również mesalazyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniach analizowano wyłącznie pacjentów po radioterapii stosowanej w nowotworze prostaty (Sanguineti 2003) oraz w nowotworach ginekologicznych i zlokalizowanych w okolicy odbytu (Seo 2011). Różnicę pomiędzy badaniami stanowi fakt, że w Seo 2011 populację stanowili pacjenci po radioterapii, u których po raz pierwszy wystąpiły objawy popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu. Badano zatem skuteczność MES w leczeniu PZBSO. W badaniu tym nie doprecyzowano jednak, czy byli to pacjenci, u których objawy te wystąpiły w trakcie radioterapii, czy też po jej zakończeniu. Z kolei w badaniu Sanguineti 2003 mesalazynę stosowano



u pacjentów rozpoczynających radioterapię, przed wystąpieniem objawów zapalenia błony śluzowej odbytu – sprawdzano zatem, czy mesalazynę można stosować jako prewencję PZBSO.

Ograniczenie analizy stanowi niewielka populacja badanych pacjentów, zarówno w badaniu Sanguineti 2003 jak i Sao 2011. W badaniu Sanguineti 2003 badano jedynie 8 osób, z czego u 7 wystąpiły ostre reakcje skórne w obrębie odbytu (2. lub 3. stopnia). W publikacji uzasadniono niewielką populację w ramieniu MES zaniechaniem dalszej randomizacji pacjentów do grupy MES, właśnie ze względu na wspomniane ostre reakcje skórne. W badaniu analizowano negatywny punkt końcowy – wystąpienie toksyczności w okolicy odbytu, zatem fakt wystąpienia toksyczności u zdecydowanej większości pacjentów może świadczyć o braku skuteczności mesalazyny w prewencji popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu.

Ze względu na niepełny sposób opisanie wyników w badaniach włączonych do analizy niemożliwe było pełne zweryfikowanie przez analityków Agencji podanych w analizie parametrów EBM. W szczególności w badaniu Sanguineti 2003 nie podano informacji na temat liczby pacjentów, u których wystąpiła toksyczność w okolicy odbytu (podano jedynie wartości procentowe w przypadku jednego z dwóch opisanych punktów końcowych) ani wielkości odchyłań standardowych. W badaniu Seo 2011 nie przedstawiono wartości odchyłań standardowych, co uniemożliwiło obliczenie średniej zmiany wartości w grupach.

Ograniczenie badania stanowi także brak grupy kontrolnej w badaniu Seo 2011, co uniemożliwia odniesienie uzyskanych wyników do kontroli. W dyskusji w badaniu Seo 2011 zwrócono także uwagę, że mimo zaobserwowanej poprawy w części punktów końcowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi, należy podkreślić, że populację stanowili pacjenci, u których nie występowały wcześniej objawy popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu – wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności skojarzonego leczenia mesalazyną w postaci doustnej i miejscowej jest ograniczone. Autorzy podkreślili również, że istotność kliniczna zaobserwowanej poprawy u pacjentów również może być ograniczona, m. in. ze względu na to, że poprawa z zakresu krwawienia z odbytu była niewielka i prawdopodobnie nie miała wpływu na częstość transfuzji u pacjentów.

### 7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas terapii mesalazyną mogą wystąpić poważne zaburzenia hematologiczne, objawiające się: niewyjaśnionym krwawieniem, wystąpieniem siniaków, plamicą, anemią, gorączką lub bólem gardła. Mogą także pojawić się objawy świadczące o rozwoju niewydolności wątroby i nerek. Dlatego przed rozpoczęciem i w czasie trwania terapii lekiem, zaleca się wykonanie badania obrazu krwi, badań czynnościowych wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej) oraz stężenia kreatyniny i badań moczu (test paskowy i osad moczu).

Badania kontrolne należy wykonać 14 dni po rozpoczęciu leczenia, a następnie 2 do 3 razy w odstępach 4-tygodniowych. W przypadku prawidłowych wyników kolejne badania kontrolne należy przeprowadzić co 3 miesiące. Jeżeli wystąpią dodatkowe objawy, badania należy wykonać natychmiast.

Leki zawierające mesalazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjentów z chorobami płuc, zwłaszcza z astmą oskrzelową, należy dokładnie kontrolować w trakcie leczenia.

Zaleca się obserwację wymienionych grup pacjentów w czasie stosowania leku.

Leków zawierających mesalazynę nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku produktu leczniczego Crohnax (czopki, 250 mg) leczenie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest dozwolone, ale należy je stosować ostrożnie. U pacjentów u których w czasie leczenia dochodzi do rozwoju zaburzeń czynności nerek, należy podejrzewać nefrotoksyczne działanie mesalazyny. W przypadku równoczesnego stosowania innych leków mających działanie nefrotoksyczne należy zwiększyć częstość kontrolowania czynności nerek.

Leczenie pacjentów o udokumentowanej nadwrażliwości na sulfasalazynę powinno być prowadzone wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza z uwagi na ryzyko wystąpienia alergii na salicylany. W przypadku wystąpienia ostrych objawów nietolerancji leku, takich jak skurcze, ostry ból brzucha, gorączka, ciężkie bóle głowy lub wysypka, należy natychmiast odstawić lek.

Leków zawierających mesalazynę nie należy stosować przez 6 tygodni po szczepieniu przeciwko ospie wietrznej.

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Asamax (czopki, 250 mg i 500 mg) oraz ChPL Asamax (tabletki dojelitowe, 250 mg i 500 mg):**

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących często lub bardzo często. Zdarzenia niepożądane występujące rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) obejmują: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia serca (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia), zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka, wzdęcia, wymioty), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (nadwrażliwość na światło).

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Crohnax (czopki, 250 mg):**

Do działań niepożądanych mesalazyny występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (uczucie zmęczenia, osłabienie, złe samopoczucie).

Do działań niepożądanych mesalazyny występujących rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) należą: zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty).

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Crohnax (czopki, 500 mg i 1000 mg):**

Do działań niepożądanych mesalazyny występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (pokrzywka, wysypka rumieniowa).

Do działań niepożądanych mesalazyny występujących rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) należą: zaburzenia serca (zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia), zaburzenia żołądka i jelit (zwiększenie aktywności amylazy i zapalenie trzustki).

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Pentasa (granulat, 1 g i 2 g), ChPL Pentasa (tabletki, 500 mg i 1 g) oraz ChPL Pentasa (zawieszona 1g):**

Do działań niepożądanych mesalazyny występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, w tym pokrzywka i wysypka rumieniowa). W przypadku zawiesziny doodbytniczej dodatkowo występuje dyskomfort w okolicy podania, podrażnienie w miejscu zastosowania, świąd i bolesne parcie na stolec.

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Salofalk (tabletki dojelitowe) oraz ChPL Salofalk (czopki, 250 mg i 500 mg):**

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących często lub bardzo często. Do działań niepożądanych mesalazyny występujących rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) należą: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia serca (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia), zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (nadwrażliwość na światło).

#### 7.4.4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających mesalazynę w popromiennym zapaleniu błony śluzowej odbytu nie została oceniona w ramach procedury dopuszczenia do obrotu.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 14. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 października 2017

Substancja czynna	mesalazyna		
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym		
Poziom odpłatności	Ryczałt		
Grupa limitowa	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne	12.3, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - płynne postacie farmaceutyczne
Zakres wskazań objętych refundacją	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	M kroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit	-	-

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105), leki zawierające mesalazynę są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli (trzy różne grupy limitowe, w zależności od drogi podania leku). Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu „popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy”.

Tabela 15. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego</b>								
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	5909991084011	39,96	41,96	49,53	40,18	ryczałt	12,55
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909991084110	64,80	68,04	79,30	79,30	ryczałt	3,56
Pentasa, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 sasz. po 2 g granulatu	5909990855315	133,98	140,68	151,94	80,36	ryczałt	75,14
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 szt.	5909990974375	159,18	167,14	179,70	96,43	ryczałt	87,54
Pentasa, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 2 g	60 sasz.	5909990974184	318,35	334,27	350,83	192,86	ryczałt	166,50
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (10 blist. po 10 szt.)	5909990662111	132,65	139,28	150,54	80,36	ryczałt	73,74
Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990400119	42,12	44,23	51,80	40,18	ryczałt	14,82

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>12.2. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne</b>								
Asamax 250, czopki, 250 mg	30 szt. (5 op. fol. po 6 szt.)	5909991083816	41,47	43,54	52,31	47,20	ryczałt	8,31
Asamax 500, czopki, 500 mg	30 szt. (5 op. fol. po 6 szt.)	5909991083915	81,76	85,85	98,63	94,41	ryczałt	7,42
Crohnax, czopki, 1000 mg	15 szt.	5907529110003	37,20	39,06	51,84	51,84	ryczałt	3,20
Crohnax, czopki, 1000 mg	30 szt.	5907529110027	62,10	65,21	81,99	81,99	ryczałt	3,20
Crohnax, czopki, 250 mg	30 szt.	5909991074012	23,65	24,83	33,61	33,61	ryczałt	3,20
Crohnax, czopki, 500 mg	30 szt.	5907529109809	37,20	39,06	51,84	51,84	ryczałt	3,20
Pentasa, czopki, 1 g	14 szt. (2 blist. po 7 szt.)	5909990656820	76,06	79,86	92,35	88,11	ryczałt	7,44
Pentasa, czopki, 1 g	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990656813	152,13	159,74	176,23	176,23	ryczałt	3,20
Salofalk 1 g, czopki, 1 g	30 szt.	5909990806430	163,61	171,79	188,56	188,56	ryczałt	3,20
Salofa k 250, czopki, 250 mg	30 szt. (6 blist. po 5 szt.)	5909990088829	46,44	48,76	57,54	47,20	ryczałt	13,54
Salofa k 500, czopki, 500 mg	30 szt. (6 blist. po 5 szt.)	5909990422227	81,84	85,93	98,70	94,41	ryczałt	7,49
<b>12.3. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna - produkty do stosowania doodbytniczego - płynne postacie farmaceutyczne</b>								
Pentasa, zawiesina doodbytnicza, 1 g/100 ml	7 szt. po 100 ml	5909990818815	48,76	51,20	58,51	35,82	ryczałt	25,89
Salofa k, zawiesina doodbytnicza, 4 g/60 ml	7 but. po 60 ml	5909990970117	122,25	128,36	143,28	143,28	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Wielkość populacji: 716 osób (przyjęto średnią roczną liczbę pacjentów z rozpoznaniem popromiennego zapalenia prostaty na podstawie danych NFZ za lata 2008-2017)
- Dawkowanie: 1 500 mg dziennie (zgodnie z DDD dla mesalazyny)
- Okres leczenia: 30 dni (w związku z brakiem danych dotyczących czasu leczenia obliczono miesięczny koszt stosowania mesalazyny u pacjentów z PZBSO)
- Średni koszt za 1 mg substancji mesalazyny ważony udziałami w rynku (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 r. i komunikatu DGL z dnia 22 listopada 2017 roku uwzględniający dane refundacyjne za okres styczeń-sierpień 2017)

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających mesalazynę we wskazaniu popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu miesięczne wydatki płatnika wyniosą ok. 60,3 tys. zł.

**Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji**

Substancja	Miesięczny koszt dla płatnika publicznego [zł]
mesalazyna	60 349

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), pismem z dnia 6 listopada 2017 r. znak PLA.4604.878.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 9.11.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność finansowania ze środków publicznych leków zawierających:

- mesalazynę,

w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO).

Produkty zawierające mesalazynę nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy to zespół chorobowy, który jest następstwem ubocznym radioterapii.

Częstość występowania objawów popromiennego uszkodzenia odbytnicy jest zależna od dawki, miejsca napromieniowania, metody radioterapii i zastosowania czynników cytoprotekcyjnych. Najbardziej narażeni na efekty uboczne są pacjenci poddani promieniowaniu >70Gy, gdzie objawy niekorzystne występują u 30-60% chorych. Częstość występowania CRP po naświetleniach ocenia się na średnio 20%.

Objawami popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytnicy jest obrzęk, przekrwienie, zwiększone wydzielanie śluzu, kruchość śluzówki oraz krwawienie. Mogą pojawić się teleangiektazje (patologiczne naczynia krwionośne), owrzodzenia i martwica błony śluzowej powodująca krwawienia. Popromienne zapalenie odbytnicy przebiega w dwóch postaciach, w formie ostrej i przewlekłej.

Celem leczenia jest zatrzymanie nieprawidłowej angiogenezy i zmniejszenie niedokrwienia błony śluzowej odbytnicy. W tym celu stosuje się wiele leków, do których należą: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (w tym mesalazyna), sterydy, sukralfat, metronidazol, flawonoidy, formalina we wlewkach lub przymoczkach, YAG-laser, tlen hiperbaryczny, plazmowa koagulacja argonowa. Ostatecznym leczeniem zalecanym jest leczenie chirurgiczne. Należy dodać, że mało jest informacji na temat skuteczności tych terapii opartych na dowodach naukowych (EBM – evidence based medicine).

### Alternatywne technologie medyczne

Z opinii eksperta, odnalezionych rekomendacji klinicznych i dostępnej literatury wynika, że główną technologią alternatywną dla mesalazyny w leczeniu PZBSO stanowi sulfasalazyna, sukralfat, tlen hiperbaryczny a także hydrokortyzon. Zgodnie z Obwieszczeniem z dnia 25 listopada 2017 obecnie ze środków publicznych finansowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach dwa produkty lecznicze zawierające sukralfat, tj. Venter, tabletki (do stosowania w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy) oraz Ulgatan, zawiesina doustna (do stosowania w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy). Również sulfasalazyna i hydrokortyzon nie jest finansowany ze środków publicznych ani zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, przy czym sulfasalazyna zarejestrowana jest we wskazaniu: choroby zapalne jelit (tj. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).

### Analiza skuteczności

Do analizy włączono dwa badania, w tym jedno badanie randomizowane (pojedynczo zaślepienie) Sanguineti 2003 porównujące skuteczność MES i SUK oraz jednoramienne badanie Sao 2011 porównujące stan pacjentów po 4 tygodniach leczenia jednocześnie MES w postaci doustnej i doodbytniczej ze stanem początkowym.

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem ani punktów końcowych związanych z jakością życia. Oceniano natomiast istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem choroby, tj. występowanie ostrej toksyczności w obrębie odbytu o nasileniu co najmniej 2. stopnia w skali RTOG, objawy toksyczności radioterapii w obszarze odbytu przy pomocy skali Subjective Objective Management Analytic (SOMA) oraz teleangiektazje, krwawienia i kruchość błon śluzowych na podstawie obrazu sigmoidoskopii.



W grupie MES istotnie statystycznie częściej niż w grupie SUK występowała ostra toksyczność w obrębie odbytu o nasileniu co najmniej 2. stopnia w skali RTOG zarówno na koniec leczenia jak i w pierwszych trzech tygodniach terapii (Sanguineti 2003). W badaniu analizowano negatywny punkt końcowy – wystąpienie toksyczności w okolicy odbytu, zatem fakt wystąpienia toksyczności u zdecydowanej większości pacjentów (u 7 z 8 badanych pacjentów wystąpiła reakcja 2. Lub 3. Stopnia) może świadczyć o braku skuteczności mesalazyny w prewencji popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu.

W jednoramiennym badaniu Seo 2011 wykazano natomiast istotne statystycznie zmniejszenie średniego wyniku SOMA w zakresie krwawienia po 4 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej, co oznacza zmniejszenie liczby krwawień u pacjentów. Wykazano również istotną statystycznie poprawę u pacjentów stosujących jednocześnie MES doustnie i doodbytniczo w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich trzech ocenianych wymiarach, tj. w zakresie teleangiektazji, nasilenia krwawień oraz kruchości błon śluzowych. Należy mieć jednak na uwadze, że Seo 2011 jest badaniem jednoramiennym charakteryzującym się niższym stopniem wiarygodności.

Główne ograniczenia analizy stanowi niewielka ilość dowodów naukowych na skuteczność mesalazyny w ocenianym wskazaniu, niewielka populacja badanych pacjentów, oraz niepełny sposób opisanie wyników w badaniach, co uniemożliwia ich pełną weryfikację. Ponadto w badaniach włączonych do analizy oceniano skuteczność mesalazyny w postaci wlewki doodbytniczej (Sanguineti 2003) oraz stosowanej w skojarzeniu mesalazyny doustnej i w postaci czopków (Seo 2011). Nie oceniano mesalazyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu (którego również dotyczy zlecenie)

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu Sanguineti 2003 nie analizowano innych punktów końcowych niż wystąpienie toksyczności w okolicy odbytu. W badaniu tym zaznaczono, że spośród 8 pacjentów u 7 wystąpiły ostre reakcje skórne w obrębie odbytu, przy czym u 5 pacjentów były to reakcje 3. stopnia w skali RTOG, a u dwóch – 2. stopnia. Na podstawie tych wyników autorzy badania zdecydowali się o przerwaniu leczenia w ramieniu mesalazyny. Dla porównania w grupie SUK reakcje skórne 3 stopnia w skali RTOG wystąpiły u 2 z 63 pacjentów, a w grupie HYD u 1 z 63 leczonych. Jednocześnie u żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu nie odnotowano toksyczności 4. stopnia w obrębie odbytu.

W badaniu Seo 2011 u 3 z 20 pacjentów w czasie trwania badania wystąpiły ciężkie krwawienia z odbytu, które wymagały leczenia z użyciem plazmy argonowej. Dodatkowo w publikacji zamieszczono informację, że mediana czasu po jakim wystąpiły objawy zapalenia błony śluzowej odbytu wynosiła 12 miesięcy (zakres wynosił 4-32 miesiące).

Zgodnie z ChPL ocenianych leków do działań niepożądanych mesalazyny występujących często ( $\geq 1/100$  do  $\leq 1/10$ ) należą : zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (uczucie zmęczenia, osłabienie, złe samopoczucie), zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (pokrzywka, wysypka rumieniowa). W przypadku zawiesiny doodbytniczej dodatkowo występuje dyskomfort w okolicy podania, podrażnienie w miejscu zastosowania, świąd i bolesne parcie na stolec.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla wskazania: popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu. Znaleziono natomiast dwie rekomendacje kliniczne dotyczące wskazania: zapalenie błony śluzowej układu pokarmowego (ESMO 1015 i MASCC/ISOO 2014).

W obu odnalezionych rekomendacjach zaleca się stosowanie amifostyny i probiotyków zawierających bakterie z rodzaju *Lactobacillus* w prewencji PZBSO i stosowanie sukralfatu i tlenu hiperbarycznego w leczeniu PZBSO. Jednocześnie w obu odnalezionych rekomendacjach nie zaleca się stosowania mesalazyny w formie doustnej w prewencji PZBSO.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla mesalazyny we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających mesalazynę we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu miesięczne wydatki płatnika wyniosą ok. 60,3 tys. zł.

**Opinia ekspertów klinicznych**

Z opinii otrzymanej od prof. dr hab. n. med. Piotra Richtera, prezesa Polskiego Klubu Koloproktologii wynika, że skuteczność preparatów podawanych doustnie (sulfasalazyna – tabletki dojelitowe, tabletki powlekane) jest niska.



## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- Sanguineti 2003 Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V, Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol.* 2003 Jul;179(7):464-70.
- Seo 2011 Seo EH<sup>1</sup>, Kim TO, Kim TG, Joo HR, Park J, Park SH, Yang SY, Moon YS, Park MJ, Ryu DY, Song GA, The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis. *Dig Dis Sci.* 2011 Sep;56(9):2672-7. doi: 10.1007/s10620-011-1637-7.

### Pozostałe publikacje

- Bielecki 2014 Bielecki K., Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PZBSO), *Nowa Medycyna* 3/2014
- ChPL Asamax, Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Asamax
- ChPL Crohnax Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Crohnax
- ChPL Pentasa Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Pentasa
- ChPL Salofalk Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Salofalk

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 7.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search (((radiation) AND ((proctitis) OR colitis))) AND (((((((mesalazine) OR mesalamine) OR mesalazine[MeSH Terms]) OR m-Aminosalicylic Acid) OR m-Aminosalicylic Acid) OR 2 hydroxy 5 aminobenzoic acid) OR 5 amino 2 hydroxybenzoic acid) OR 5 aminosalicylate) OR 5 aminosalicylic acid)	32
#15	Search (radiation) AND ((proctitis) OR colitis)	1684
#14	Search radiation	799215
#13	Search (proctitis) OR colitis	70612
#12	Search proctitis	4072
#11	Search colitis	68234
#10	Search (((((((mesalazine) OR mesalamine) OR mesalazine[MeSH Terms]) OR m-Aminosalicylic Acid) OR m-Aminosalicylic Acid) OR 2 hydroxy 5 aminobenzoic acid) OR 5 amino 2 hydroxybenzoic acid) OR 5 aminosalicylate) OR 5 aminosalicylic acid	4680
#9	Search 5 aminosalicylic acid	4081
#8	Search 5 aminosalicylate	3580
#7	Search 5 amino 2 hydroxybenzoic acid	3479
#6	Search 2 hydroxy 5 aminobenzoic acid	49
#5	Search m-Aminosalicylic Acid	3475
#4	Search m-Aminosalicylic Acid	3475
#3	Search mesalazine[MeSH Terms]	3124
#2	Search mesalamine	3475
#1	Search mesalazine	3963

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 7.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mesalazine/	15540
#2	5 aminosalicylic acid.ab,kw,ti.	2125
#3	5 aminosalicylate.ab,kw,ti.	352
#4	5 amino 2 hydroxybenzoic acid.ab,kw,ti.	11
#5	2 hydroxy 5 aminobenzoic acid.ab,kw,ti.	0
#6	mesalamine.ab,kw,ti.	1858
#7	m-Aminosalicylic Acid.ab,kw,ti.	0
#8	m-Aminosalicylic Acid.ab,kw,ti.	0
#9	meta-Aminosalicylic Acid.ab,kw,ti.	0
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	15949
#11	exp proctitis/	4680
#12	exp colitis/	150570
#13	11 or 12	150570
#14	exp radiation/	452027
#15	13 and 14	1908
#16	10 and 15	84

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 7.12.2017r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	mesalazine	729
#2	mesalamine	612
#3	5 aminosalicylic acid	370
#4	5 aminosalicylate	49
#5	2 hydroxy 5 aminobenzoic acid	1
#6	5 amino 2 hydroxybenzoic acid	2
#7	meta Aminosalicylic Acid	50
#8	m Aminosalicylic Acid	185
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1153
#10	colitis	3847
#11	proctitis	470
#12	#10 or #11	4170
#13	radiation	21606
#14	#12 and #13	289
#15	#9 and #14	16

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

