



Opinia Rady Przejrzystości
nr 363/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: prednizolon, prednizon,
azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub
sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon, prednizolon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.

Uzasadnienie

Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku.

Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami.

Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.

Przedmiot wniosku

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



z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211		Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
901	Prednisololum	Encortolon, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
902	Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
903		Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
904		Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
905		Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
906		Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

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

Problem zdrowotny

Zbadanie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wskazanych substancji czynnych dotyczyło dwóch problemów zdrowotnych: choroby nieswoistego i eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż.

Choroba nieswoistego zapalenia jelit, do którego włączamy chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u niemal 20% chorych rozpoczynają się już w okresie dziecięcym. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale, z często współtowarzyszącym osłabieniem i zmniejszeniem masy ciała. Zapadalność na tę chorobę wynosi w Europie 10/100000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat, a rozpoznanie oparte jest o stan kliniczny pacjenta, a także badania laboratoryjne, radiologiczne lub endoskopowe. Choroba Leśniowskiego i Crohna jest z kolei pełnościennym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia czy ogólne osłabienie. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, które u około 1/3 pacjentów zlokalizowane

są w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą również zmiany okołoodbytnicze. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym.

Eozynofilowe zapalenie jelit należy do chorób nadwrażliwości pokarmowej, wywołanych przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Nadwrażliwość pokarmowa obejmuje alergię pokarmową oraz niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stanowi prawdopodobnie część reakcji alergicznej obejmującej cały przewód pokarmowy, jednak dokładny mechanizm powstania nie jest znany. Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 5-8% dzieci (szczyt w 1 r.ż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,001-0,23% populacji. U ponad 70% chorych na eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stwierdza się mechanizm alergiczny, a u 50% tzw. obwodową eozynofilię. Eozynofilowe zapalenie przełyku objawia się jako choroba refluksowa oporna na standardowe leczenie przeciwrefluksowe. Zapalenie żołądka i jelit manifestuje się natomiast uporczywym bólem brzucha, wczesnym uczuciem sytości, wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, zmniejszeniem masy ciała, niedożywieniem, utratą krwi ze stolcem i enteropatią z utratą białka, a gdy zajęta jest także błona surowicza – wodobrzuszem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenić podlegały trzy substancje czynne: prednizon, prednizolon i azatiopryna.

Prednizon jest syntetyczną pochodną kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działająca przeciwzapalnie i przeciwalergicznie, dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łącznotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Wpływa na wydalanie K. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu. Okres półtrwania wynosi około godziny. Jest wydalany z moczem w ponad 20% w postaci niezmienionej.

Prednizolon to pochodna kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów. Powstaje z przekształcenia prednizonu na poziomie wątroby. Przemiana prednizonu do prednizolonu odbywa się szybko i obecnie uważa się, że konieczność przemiany prednizonu do prednizolonu nie ma większego praktycznego znaczenia. Siła działania przeciwzapalnego prednizolonu w dawce 5 mg odpowiada sile działania 20 mg hydrokortyzonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu. Posiada około 60% aktywności mineralokortykoidowej hydrokortyzonu. Po podaniu doustnym szczyt stężenia w surowicy krwi osiągany jest po około 1-2 godzinach, okres półtrwania oceniany jest na 2-4 h. Silnie wiąże się białkami osocza, ale w mniejszym stopniu niż hydrokortyzon. Lek jest wydalany głównie z moczem w znacznym stopniu w postaci nie-zmienionej oraz skoniugowanej. Czas półtrwania biologicznego oceniany jest na kilka godzin, pośrednio między hydrokortyzonem i deksametazonem. Zastosowany miejscowo działa silniej niż hydrokortyzon.

Azatiopryna to pochodna imidazolowa 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Sposób działania azatiopryny nie jest dokładnie znany. Azatiopryna w 88% wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 2 godzinach. W 30% wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania wynosi 4,5 h. Azatiopryna jest metabolizowana w wątrobie i nerkach. In vivo jest szybko rozkładana do 6-merkaptopuryny i metylnitroimidazolu. 6-merkaptopuryna natomiast łatwo przenika przez błony komórkowe i w komórce ulega przemianie do tioanalogów purynowych. Szybkość tej przemiany jest osobniczo zmienna. 6-merkaptopuryna jest wydalana w postaci nieczynnego utlenionego metabolitu, kwasu tiomoczowego. Określenie stężenia azatiopryny lub 6-merkaptopuryny we krwi nie ma wartości prognostycznej co do skuteczności lub toksyczności tych związków. Z dawki podanej doustnie 12% jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej, 20-50% w ciągu 24 h z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie dokonanego przez analityka przeglądu literatury oraz analizy otrzymanych opinii eksperckich stwierdza się, że podstawą leczenia eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci jest

zastosowanie diety eliminacyjnej. Metoda ta jest powszechnie stosowana, określona jako tania i skuteczna. Ponadto, leczenie sterydami o działaniu ogólnym obok diety jest podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego w tej bardzo rzadkiej jednostce chorobowej. Zgodnie z opiniami eksperckimi alternatywą dla terapii azatiopryną w nieswoistym zapaleniu jelit u dzieci jest leczenie biologiczne. Na podstawie dokonanego przez analityka przeglądu literatury dodatkowo wnioskuje się, że chorobę IBD można leczyć również przy pomocy odpowiednio dostosowanej do potrzeb pacjenta diety. Ponadto wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby. Dostępnymi i uznanymi w leczeniu lekami są natomiast mesalazyna i sulfasalazyna. 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 dotyczące oceny klinicznej wskazanych substancji czynnych. Wyniki analizy są następujące:

Wnioski dotyczące stosowania prednizonu/prednizolonu w eozynofilowym zapaleniu jelit : Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Choć odnaleziono badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, to terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku. Co więcej, zauważono szybki nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia doustnymi steroidami. Leczenie musi być zatem kontynuowane przy pomocy innych leków bądź steroidów w mniejszych dawkach, o działaniu miejscowym. Autorzy odnalezionych publikacji podkreślają również, że długotrwałe stosowanie terapii steroidami predysponuje do wystąpienia większej ilości działań niepożądanych.

Wnioski dotyczące stosowania azatiopryny w chorobie nieswoistego zapalenia jelit: Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest tym większe im połączone jednocześnie z innymi terapiami (np. steroidami czy infliksymabem). Substancja ta charakteryzuje się jednak wolnym początkiem działania, a swoje pełne właściwości kliniczne rozwija dopiero po ok. 6-10 tygodniach. Stosowanie azatiopryny wiąże się również z wystąpieniem działań niepożądanych i nie gwarantuje zapobiegnięcia nawrotowi choroby po jej zaprzestaniu.

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowanych substancji: Nie odnaleziono żadnych badań, które opisywałyby niekorzystny wpływ prednizonu/prednizolonu w chorobie eozynofilowego zapalenia jelit. Wiadomo jednak, że długotrwałe stosowanie terapii kortykosteroidowej przyczynia się do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zmiany skórne, upośledzone gojenie się ran, choroby oczu, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, przyrost masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy czy opóźnienie prawidłowego wzrostu dzieci. Odnaleziono jedną metaanalizę, która badała wpływ azatiopryny na ryzyko powstania zmian nowotworowych u osób z chorobą nieswoistego zapalenia jelit. Choć analiza ta nie dotyczyła bezpośrednio grupy dzieci do 18 r.ż., to badania przeprowadzone na osobach dorosłych wskazują na czterokrotne zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaka u pacjentów leczonych azatiopryną, a chorujących na chorobę Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, odnaleziono 12 rekomendacji w przedmiotowej sprawie. Podczas wyszukiwania nie odnaleziono żadnych polskich wytycznych. Ponadto, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania prednizolonu w chorobie eozynofilowego zapalenia jelit. Opisane przez analityka rekomendacje dotyczyły prednizonu i azatiopryny. Odnalezione rekomendacje dotyczące prednizonu odnosiły się do jego zalecanego stosowania w chorobie eozynofilowego zapalenia przełyku. Rekomendacje dotyczące stosowania tej substancji w chorobie żołądka czy jelit pozostają nieznane. Prednizon jest dodatkowo zalecany w stosowaniu ostrych reakcji anafilaktycznych powstałych w wyniku silnych alergii pokarmowych, do których zaliczamy m.in. eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka oraz jelit. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami azatiopryna jest rekomendowana w leczeniu choroby Crohna u dzieci jako terapia łączona z glikokortykosteroidami. Jako monoterapia jest zalecana w utrzymaniu remisji choroby u pacjentów zależnych od lub opornych na terapię steroidową lub w przypadku występowania częstej ilości nawrotów choroby. W chorobie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego azatiopryna jest rekomendowana w utrzymaniu stadium remisji choroby, nie w początkowej jej fazie, i tylko wtedy gdy nie uzyskano poprawy stanu zdrowia pacjenta po innych zastosowanych terapiach o udowodnionej skuteczności (tj. kwasy 5-aminosalicylowe lub steroidy). Odnalezione rekomendacje podkreślają konieczność jednoczesnej kontroli poziomu TPMT w organizmie podczas stosowania azatiopryny, a także uwzględnienie możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-7/2013, Prednizon, Prednizolon, Azatiopryna we wskazaniach: eozynofilowe i nieswoiste zapalenie jelit u dzieci od 18 r.ż., 16 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.