



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 21/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., 5909991084011	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909991084110	
	Pentasa, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz.po 2 g granulatu, 5909990855315	
	Pentasa, granulát o przedł. uwalnianiu, 2 g, 60 sasz., 5909990974184	
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., 5909990974375	
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990662111	
	Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990400119	

Uzasadnienie

Mikroskopowe zapalenie jelita

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.

Zamiast mesalazyny można podawać sulfasalazyne, która jest jednak bardziej toksyczna i wymaga kontrolowania czynności szpiku.

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.

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association AGA 2016) wskazują, że podawanie



mesalazyny zalecane jest warunkowo jako potencjalna druga linia leczenia u pacjentów, u których podanie budesonidu jest niemożliwe.

Wytyczne Hiszpańskiej Grupy ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (Grupo Espanol de Colitis Microscopica- GECM 2015) zalecają tylko podawanie budesonidu, nie wymieniają mesalazyny.

European Microscopic Colitis Group (2012) rekomenduje stosowanie mesalazyny w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy nie reagują na budesonid.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na jednym przeglądzie systematycznym (Pardi 2016) i 2 opisach przypadków (Moeser 2015, Wada 2016).

W porównaniu z budesonidem mesalazyna okazała się mniej skuteczna w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (ocena odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej) (Miehlke 2014). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie występowania działań niepożądanych.

W porównaniu mesalazyny z beklometazonem w leczeniu zapalenia limfocytowego jelita grubego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi klinicznej i odpowiedzi histologicznej (Latella 2010). Nie stwierdzono działań niepożądanych w żadnej z badanych grup objętych badaniem klinicznym.

W przeglądzie (Nyhlin 2006) wskazano, że mesalazyna jest powszechnie stosowana w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Odnalezione badania to głównie badania retrospektywne i badania kliniczne bez grupy kontrolnej. W badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u 21-50% chorych z zapaleniem kolagenowym i zapaleniem limfocytowym.

Powyższe dane potwierdzają, że mesalazyna nie stanowi leku pierwszego wyboru, ale może być przydatna jako dodatkowa opcja w niektórych sytuacjach klinicznych.

Uchyłkowa choroba jelit

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 przeciwcholinergicznych okazało się nieskuteczne. Leczenie różnicuje się w zależności od stadium i stopnia zaawansowania choroby. W dostępnych rekomendacjach opinie w tym zakresie są podzielone.

Podawanie mesalazyny jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Polskie Towarzystwo Chirurgów Polskich PTG 2015 przewidują możliwość stosowania mesalazyny w leczeniu niepowikłanej

objawowej choroby uchyłkowej okrężnicy, zwracając uwagę, że mesalazyna wpływa na redukcję nasilenia nawrotowego bólu.

W dwóch opracowaniach (Tursi 2016, Consensus Statement from the 2nd International Symposium on Diverticular Disease oraz SICCR 2015, Italian Society of Colon and Rectal Surgery) wskazano na potencjalną skuteczność mesalazyny w zmniejszeniu nasilenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelit.

Żadne z wytycznych nie zalecają stosowania mesalazyny w prewencji nawrotów zapalenia uchyłków, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na w przeglądach systematycznych (Pichio 2016, Strate 2016), w których oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w zapobieganiu rozwojowi zapalenia uchyłków.

Oceniany w badaniach stopień zmniejszenia nasilenia objawów (Picchio 2016) był zawsze wyższy względem innych technologii medycznych.

W ocenie skuteczności mesalazyny vs. placebo w populacji pacjentów, u których stwierdzono ostre niepowikłane zapalenie uchyłków jelita, istotną statystycznie skuteczność odnotowano jedynie dla schematów opartych na mesalazynie w porównaniu do braku leczenia w odniesieniu do chorych z umiarkowaną/ciężką postacią choroby.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.659.2016.1.ISU z dnia 10.01.2017r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Azithromycinum	Azibiot, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991054816	mukowiscydoza
	Azigen, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909990859887	
	Azigen, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909990859955	
	Azimycin, tabl. powl., 125 mg, 6 szt., 5909991034313	
	Azimycin, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909991034412	
	Azimycin, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991035518	
	Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990969876	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml (400 mg), 5909990635320	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml (800 mg), 5909990635337	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 30 ml, 5909990635344	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 37,5 ml (1500 mg), 5907626702682	
	AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.), 5909990573738	
	AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909997214023	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909997223537	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909990573752	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909997214030	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909997223551	
	azitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5902023772399	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991204372	
	Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909991087319	
	Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 20 ml, 5909990073566	
	Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 30 ml, 5909990073573	
	Azycyna, tabl. powl., 250 mg, 6 szt. (2 blist.po 3 szt.), 5909991098421	
	Azycyna, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909991098520	
	Azytact, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991071752	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909990740543	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991255329	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991228057	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991248185	
	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 2 szt. (1 blist.po 2 szt.), 5909991108830	
	Sumamed, kaps. twarde, 250 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.), 5909990742318	
	Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml, 5909990742110	
	Sumamed, tabl. powl., 125 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.), 5909990846214	
	Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909990742417	
	Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 2 szt., 5909990742424	
	Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml, 5909990742219	
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 30 ml, 5909990742226		
Zetamax, granulát o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g, 1 but.po 2 g, 5909990707577		
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990958818	<ul style="list-style-type: none"> • terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; • unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml, 5 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990949519	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml, 5 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990949618	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990776412	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990776511	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990949410	
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990048328	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990048427	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990774821	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990774920	<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; • krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990775026	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990891429	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990891528	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5906395161096	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5906395161010	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5906395161034	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5906395161058	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5906395161072	
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990075621	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990716821	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990075720	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990716920	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990075829	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990836932	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990837038	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990837137	
Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., 5909991084011	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909991084110	
	Pentasa, granulata o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz.po 2 g granulatu, 5909990855315	
	Pentasa, granulata o przedl. uwalnianiu, 2 g, 60 sasz., 5909990974184	
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., 5909990974375	
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990662111	
	Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990400119	
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,375 ml, 5907626701852	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5907626701913	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,75 ml, 5907626702033	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, 5909990735235	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 1,25 ml, 5909990735266	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 1,5 ml, 5909990735297	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,375 ml, 5907626701869	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,5 ml, 5907626701920	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,75 ml, 5907626702040	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1 ml, 5909990735242	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,25 ml, 5909990735273	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,5 ml, 5909990735303	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,15 ml, 5909990791286	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990791347	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990791392	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990791477	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990791521	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990928125	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,25 ml, 5909990922741	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,35 ml, 5909990922758	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,45 ml, 5909990922765	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,55 ml, 5909990922772	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg, 4 amp.-strz., 5909991252724	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg, 4 amp.-strz., 5909991252762	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg, 4 amp.-strz., 5909991252809	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strz., 5909991252847	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg, 4 amp.-strz., 5909991252885	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg, 4 amp.-strz., 5909991252700	

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr BOR.434.30.2016 „Mesalazyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.
Data ukończenia: styczeń 2017.