



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Mesalazyna w wybranych
wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.30.2016

Data ukończenia: styczeń 2017

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 2014, poz.782 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 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Bezwzględna różnica pomiędzy ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
TK	Tomografia komputerowa
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych.

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny	5
2.1.1. Mikroskopowe zapalenie jelit	5
2.1.2. Uchyłkowa choroba jelit	6
2.2. Technologia oceniania	8
2.2.1. Informacje podstawowe	8
2.2.2. Wskazania zarejestrowane	9
2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
2.3. Technologie alternatywne	10
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	10
2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	13
3. Analiza kliniczna	13
3.1. Metodologia analizy klinicznej	13
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.2.1. Uchyłkowa choroba jelit	15
3.2.2. Mikroskopowe zapalenie jelit	19
3.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	22
3.4. Opinie eksperckie	23
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	25
5. Kluczowe informacje i wnioski	28
6. Źródła	32
7. Załączniki	33
7.1. Poprzednie opracowania Agencji	33
7.2. Strategie wyszukiwania Agencji	33
7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	40

1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Mesalazyna	- mikroskopowe zapalenie jelit - uchyłkowa choroba jelit

Typ 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 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających mesalazynę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., 5909991084011	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909991084110		
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990662111		
Pentasa, granulata o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz.po 2 g granulatu, 5909990855315		
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., 5909990974375		
Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990400119		

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Asamax	Astellas Pharma Sp. Z o.o
Pentasa	Ferring GmbH
Salofalk	Dr. Falk Pharma GmbH

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej mesalazyna w następujących wskazaniach: uchyłkowa choroba jelit; mikroskopowe zapalenie jelit.

Dodatkowe informacje:

Mesalazyna w ocenianych wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji, raporty nr: AOTM-RK-434-8/2014 „Budezonid, mesalazyna, tioguanina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna); uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna); choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina); wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina), Warszawa, styczeń 2015 r.; AOTM-OT-434-5/2013, Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit, Warszawa, 27 września 2013 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich. Do opracowania analitycznego włączono 1 opinię ekspercką otrzymaną w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną mesalazyna. Pismem z dnia 20 października 2016 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.98.2016 2016.12440.MB z 16.12.2016 r.).

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Mikroskopowe zapalenie jelit

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego to choroby o nieznannej etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych bez zmian makroskopowych (endoskopowych) i radiologicznych. Do mikroskopowych zapaleń jelita grubego należą: zapalenie kolagenowe i zapalenie limfocytowe.

Epidemiologia

Nie ma danych polskich. Pod koniec lat 90. XX w. zapadalność na zapalenie kolagenowe i limfocytowe wynosiła w Szwecji po 6/100 000/rok. Wśród chorych z zapaleniem kolagenowym przeważają kobiety w wieku >60 lat. Zapalenie limfocytowe występuje u osób w podobnym wieku i z podobną częstością u obu płci.

Obraz kliniczny

Objawy:

- wodnista biegunka – wypróżnienia są obfite, ale rzadko dochodzi do odwodnienia,
- kurczowy ból brzucha,

- nadmiar gazów jelitowych,
- zmniejszenie masy ciała (śr. o ~5 kg).

Obu postaciom zapalenia jelita grubego mogą towarzyszyć inne choroby: zapalenie stawów, celiakia, ChLC, WZJG, choroby układowe (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina, zespół Sjogrena) oraz łuszczyca zapalenie wątroby i cukrzyca.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest obraz histologiczny, gdyż rutynowe badania laboratoryjne oraz badania radiologiczne jelita cienkiego i grubego nie wykazują zmian. Nie stwierdza się także nieprawidłowości w badaniu endoskopowym jelita grubego, chociaż sporadycznie opisywano niewielki obrzęk, obszary przekrwienia i wybroczyny w błonie śluzowej. W czasie kolonoskopii obowiązuje pobranie wycinków z prawej połowy okrężnicy.

W badaniu histologicznym główną cechą kolagenowego zapalenia jelita grubego jest pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka. Pogrubienie dochodzi do 15–60 μm (norma <10 μm) i jest dobrze widoczne w preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną i eozyną. Mimo to nie jest ono łatwe do wykazania, ponieważ w jelicie występuje ogniskowo (w okrężnicy jest widoczne częściej niż w odbytnicy).

Zapalenie limfocytowe charakteryzuje się przede wszystkim zwiększona liczba limfocytów śródnabłonkowych – głównie komórek T CD8+ (norma <20 limfocytów na 100 komórek nabłonkowych). W obu chorobach w blaszce właściwej błony śluzowej występuje umiarkowany naciek limfocytów i plazmocytoz.

Rozpoznanie różnicowe:

- IBS – cechami odróżniającymi ten zespół są młodszy wiek chorych i zmienny rytm wypróżnień, a nie tylko wodnista biegunka
- nietolerancja laktozy
- nadużywanie leków przeczyszczających
- skrobiawica
- nowotwory hormonalne czynne
- zaburzenia krążenia kwasów żółciowych

Leczenie

1. Kolagenowe zapalenie okrężnicy:

- 1) pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna lub mesalazyna)
- 2) budesonid 9 mg/d *p.o.* przez 6–8 tygodni
- 3) inne GKS (np. prednizon) *p.o.*
- 4) antybiotyki (metronidazol, erytromycyna) oraz preparaty bizmutu są tylko częściowo skuteczne
- 5) cholestyramina – u niektórych chorych działa przeciwbiegunkowo
- 6) loperamid – hamuje biegunkę, jeśli jest podawany w większych dawkach (4 mg jednorazowo)

W cięższych przypadkach, opornych na farmakoterapię, zaleca się leczenie operacyjne, polegające na wyłonieniu jelita krętego.

2. Limfocytowe zapalenie jelit: Doświadczenie w leczeniu tej choroby jest mniejsze. U większości chorych można uzyskać poprawę, stosując sulfasalazynę i budesonid lub prednizon. Nie stosuje się leczenia operacyjnego.

(Szczeklik 2015)

2.1.2. Uchyłkowa choroba jelit

Uchyłkowa choroba jelita grubego

Uchyłki nabyte jelita grubego są drobnymi przepuklinami błony śluzowej przez błonę mięśniową okrężnicy (uchyłki rzekome).

Uchyłki wrodzone, będące uwypukleniami ściany jelita, przypominającymi kieszonki, występują rzadko i mają małe znaczenie praktyczne; są to przeważnie pojedyncze uchyłki kątnicy.

Epidemiologia

Uchyłki pojawiają się w 5. lub późniejszych dekadach życia i należą do najczęstszych chorób u ludzi – mogą dotyczyć aż 1/3 populacji po 60 r.ż.

Rozpowszechnienie względem wieku:

- Wiek 40 lat: 5%
- Wiek 60 lat: 30%
- Wiek 80: 65%

Rozpowszechnienie względem płci:

- < 50 r.ż.: częstsze u mężczyzn
- 50–70 r.ż.: nieznaczna przewaga kobiet
- 70 r.ż.: częstsze u kobiet

Choroba uchyłkowa jelit jest częstsza u osób starszych, jedynie 2–5% przypadków dotyczy osób poniżej 40 r.ż. W młodszych grupach wiekowych uchyłkowość objawia się częściej u mężczyzn, a otyłość stanowi główny czynnik ryzyka (obecny w 84–96% przypadków). Uchyłki są głównie zlokalizowane w esicy i/lub okrężnicy zstępującej.

Obraz kliniczny

Uchyłki jelita grubego przebiegają najczęściej bez żadnych objawów i są wykrywane przypadkowo podczas badań diagnostycznych wykonywanych z innego wskazania. Taką bezobjawową postać kliniczną choroby nazywa się chorobą uchyłkowatością okrężnicy (*diverticulosis coli*).

Tylko w 20–30% przypadków występują objawy. Do najczęstszych należą ból w lewym dolnym kwadrancie brzucha i zmiana rytmu wypróżnień. Często bólowi brzucha towarzyszą wzdęcie i zaparcie albo zaparcie naprzemienne z biegunką. Zdarzają się też objawy sugerujące niedrożność (przemijające zatrzymanie wypróżnień i gazów). Te wszystkie objawowe postaci choroby nazywa się chorobą uchyłkową okrężnicy.

Diagnostyka

W wykrywaniu uchyłków jelita grubego **kontrastowy wlew doodbytniczy** jest badaniem o większej czułości niż **kolonoskopia**. Oba badania są przeciwwskazane u chorych z ostrym zapaleniem uchyłków. Najważniejszym badaniem obrazowym w rozpoznawaniu zapalenia uchyłków i jego powikłań jest **TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej**. Umożliwia ona uwidocznienie pogrubienia ściany okrężnicy, stwierdzenie nacieku zapalnego w tkance tłuszczowej i wykrycie ropnia. Do identyfikacji zbiorników ropy wykorzystuje się też USG, a do ustalenia źródła krwawienia w okrężnicy – badania naczyniowe lub izotopowe.

Kryteria rozpoznania

O rozpoznaniu decydują wyniki badań obrazowych – kontrastowy wlew doodbytniczy, TK lub kolonoskopia.

Rozpoznanie różnicowe:

- Zaburzenia czynnościowe jelit (IBS)
- Rak jelita grubego
- Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)
- Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
- Infekcyjne zapalenie jelit
- Niektóre choroby ginekologiczne (rak jajnika, choroba zapalenia narządów miednicy mniejszej)
- Zapalenie pęcherza moczowego.

Leczenie

Niepowikłaną chorobę uchyłkową leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego, np. w postaci otrąb (początkowo 1–2 łyżek stołowych dziennie, co tydzień dawkę można

zwiększać o 2 łyżki, dochodząc do 5–6 łyżek dziennie). Dodatkowo okresowe (co miesiąc przez 7 dni) stosowanie niewchłanialnego antybiotyku – rifaksyminy 400 mg 2 x dz. – powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstotści powikłań.

Stosuje się też leki rozkurczowe (drotaweryna 40–80 mg 3 x dz.) i przeciwcholinergiczne (bromek oksyfenonium 10 mg 3 x dz.), choć ich skuteczność nie została udokumentowana.

(Szczeklik 2015)

Uchyłkowa choroba jelita cienkiego

Uchyłki to nabyte workowate uwypuklenia bony śluzowej przez warstwę mięśniową ściany jelita; mogą występować zarówno w dwunastnicy (zwykle pojedyncze), jak i w jelicie krętym lub czczym (zazwyczaj mnogie). Występują rzadko (<2% w badaniach pośmiertnych).

Uchyłki prawdopodobnie powstają w wyniku skurczu segmentalnego warstwy mięśniowej jelita, co prowadzi do zwiększonego ciśnienia i następczego uwypuklenia się błony śluzowej w miejscach, których jest ona osłabiona (np. przez wnikaające naczynia krwionośne ściany wewnętrznej jelita albo przewód trzustkowy lub żółciowy).

Uchyłki jelita cienkiego zwykle są bezobjawowe i wykrywa się je przypadkowo w czasie badania radiologicznego z zastosowaniem kontrastu barytowego. Uchyłki niepowikłane nie wymagają leczenia. Do powikłań należą: zapalenia uchyłku, perforacja uchyłku, niedrożność jelit, krwawienie z uchyłku, przetoka, zespół rozrostu bakteryjnego. Główne objawy kliniczne powikłań to: ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, tkliwość palpacyjna, gorączka. Leczenie powikłań polega na wycięciu zmienionego odcinka jelita i wykonaniu.

(Szczeklik 2015)

2.2. Technologia oceniania

2.2.1. Informacje podstawowe

Mesalazyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit, ATC: A 07 EC

Działanie

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. 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. Farmakologiczne działania mesalazyny in vitro i in vivo polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Mechanizm działania mesalazyny nie został dotychczas określony.

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. Jednak dane z metaanaliz, w tym populacji referencyjnych i niereferencyjnych, dostarczają niejednoznacznych informacji klinicznych co do korzystnego wpływu mesalazyny na ryzyko karcynogenezy związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie czynnej fazy choroby: dawkę należy ustalać indywidualnie, do 4 g na dobę jeden raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie podtrzymujące: zalecana dawka wynosi 2 g jeden raz na dobę.

Choroba Crohn'a, leczenie czynnej fazy choroby i leczenie podtrzymujące: dawkę należy ustalać indywidualnie, do 4 g na dobę w dawkach podzielonych.

U pacjentów z czynną fazą choroby Crohn'a, u których nie występuje pożądana reakcja na leczenie dawką 4 g na dobę w ciągu 6 tygodni, oraz u pacjentów z chorobą Crohn'a, u których w czasie leczenia podtrzymującego dawką 4 g na dobę dochodzi do uczynnienia choroby, należy zastosować inne leczenie.

(ChPL Pentasa 500)

2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Mesalazyna zarejestrowana jest w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita i choroby Leśniowskiego-Crohna. Szczegółowy zakres wskazań dla poszczególnych produktów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Szczegółowe zestawienie wskazań w podziale na produkty lecznicze.

Nazwa leku	Wskazania rejestracyjne
Asamax	- wrzodziejące zapalenie jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, zarówno w fazie ostrej, jak i remisji choroby - choroba Crohn'a w obrębie okrężnicy, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby
Pentasa	- leczenie łagodnej i umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego - choroba Crohn'a
Salofalk	- wrzodziejące zapalenie jelita grubego – w fazie zaostrzenia i zapobieganie nawrotom choroby - choroba Leśniowskiego-Crohna – w fazie zaostrzenia

(ChPL Asamax 250, 500, ChPL Pentasa 500, ChPL Salofalk 500)

2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Przejrzystości dotychczas dwukrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania mesalazyny w analizowanych wskazaniach. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności 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 substancją czynną mesalazinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mikroskopowe zapalenie jelita; uchyłkowa choroba jelit. Uzasadnienie Stosowanie mesalazyny w przypadkach mikroskopowego zapalenia jelita jest traktowane jako alternatywna metoda terapeutyczna, choć mniej skuteczna od budezonidu. Skuteczność mesalazyny w tym wskazaniu potwierdzono w badaniach klinicznych i badaniach retrospektywnych. Zidentyfikowano również badania kliniczne i prospektywne uzasadniające podawanie mesalazyny w uchyłkowej chorobie jelit u chorych, u których nieskuteczne było postępowanie dietetyczne, stosowanie niewchłanialnego antybiotyku i/lub leków rozkurczowych, a także przeciwcholinergicznym. Wykazano, że ciężkość 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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.: 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; stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i sulfasalazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.: stosowanie mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit; stosowanie sulfasalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita, chorobie uchyłkowej jelit. Uzasadnienie: 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 Żywienia. 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

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Produktu Leczniczego	<p>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>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce i przez konsultantów duńskich.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych, które dotyczyłyby stosowania sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit.</p> <p>Efektywność kliniczna sulfasalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit opiera się na badaniach retrospektywnych o słabej jakości. W badaniach udowodniono skuteczność sulfasalazyny u części pacjentów. Stosowaniu sulfasalazyny często towarzyszą działania niepożądane.</p>

2.3. Technologie alternatywne

Mikroskopowe zapalenie jelit: zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką „alternatywnym lekiem dla mesalazyny mogłaby być sulfasalazyna, lek bardziej toksyczny wymagający kontrolowania czynności szpiku. Lekiem pierwszego wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelit jest budezonid”.

Wśród leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu, zgodnie z informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej, budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszoliniowe limfocytowego i kolagenowego zapalenia jelita grubego w celu osiągnięcia remisji choroby. Ponadto, mikroskopowe zapalenie jelit może być leczone przy pomocy: pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna lub mesalazyna), antybiotykoterapii, która została jednak w literaturze określona jako tylko częściowo skuteczna; cholestyraminy, która u niektórych chorych może zadziałać przeciwbiegunkowo, oraz loperamidu, który hamuje biegunkę, jeśli podawany jest w większych dawkach.

Uchyłkowa choroba jelit: zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką „nie ma leków alternatywnych o tym samym mechanizmie działania co mesalazyna. Są tylko preparaty przystosowane do stosowania drogą doustną lub doodbytniczą (w tej chorobie niestosowaną)”.

Zgodnie z informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej, leczenie różnicuje się w zależności od stadium i stopnia zaawansowania choroby uchyłkowej. Postać bezobjawowa nie wymaga leczenia. Niepowikłaną objawową chorobę uchyłkową jelit leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się wówczas zastosowanie diety bogatej w błonnik oraz dodatkowo stosowanie niewchłanianego antybiotyku (rifaksyminy), który powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstości powikłań. W praktyce klinicznej stosuje się również leki rozkurczowe i przeciwcholinergiczne. Zapalenie uchyłków jelita grubego o ciężkim przebiegu wymaga leczenia szpitalnego. Zwykle konieczne są ścisła dieta, dożylna nawadnianie, leki przeciwbólowe oraz dożylna antybiotykoterapia.

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 2–4.01.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia choroby uchyłkowej jelit oraz mikroskopowego zapalenia jelit opublikowanych od grudnia 2014 r.

Mikroskopowe zapalenie jelit: w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 opracowania wytycznych dotyczących leczenia mikroskopowego zapalenia jelit. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association, AGA 2016) wskazują, się podanie mesalazyny zalecane jest warunkowo, jako potencjalna druga linia leczenia u pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budezonidu jest niemożliwe (w przypadku występowania przeciwwskazań stosowania budezonidu, braku i słabej odpowiedzi na leczenie budezonidem). Zalecenia określono jako warunkowe ze względu na niepewności w zakresie oceny stosunku ryzyka do korzyści zdrowotnych. Natomiast wytyczne Hiszpańskiej Grupy ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (Spanish Microscopic Colitis Group, GECCM 2015) wskazują, iż mesalazyna nie jest zalecana w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (jakość dowodów umiarkowana; siła rekomendacji: silna) oraz na brak wystarczających dowodów, aby móc zalecić stosowanie mesalazyny w zapaleniu kolagenowym jelita grubego w celu uzyskania remisji choroby (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba). Budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszoliniowe limfocytowego i kolagenowego zapalenia jelita grubego w celu osiągnięcia remisji choroby.

Uchyłkowa choroba jelit: w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania wytycznych dotyczących choroby uchyłkowej jelit (PTG 2016, Tursi 2016, SICCR 2015, AGA 2015). Wytyczne wymieniają

mesalazynę w zakresie terapii stosowanych w niepowikłanej, objawowej chorobie uchyłkowej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (PTG 2016) wskazują, iż mesalazyna wpływa na redukcję nasilenia nawrotowego bólu. Niemniej dane dotyczące skuteczności stosowania mesalazyny w zakresie leczenia i zapobiegania nawrotom innych objawów niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej nie są spójne. W dwóch odnalezionych opracowaniach (Tursi 2016, Consensus Statements From the 2nd International Symposium on Diverticular Disease, SICCR 2015, Italian Society of Colon and Rectal Surgery) wskazuje się na potencjalną skuteczność mesalazyny w redukcji nasilenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej.

Wszystkie analizowane wytyczne wskazują, iż mesalazyna nie jest zalecana w prewencji nawrotów zapalenia uchyłków, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność.

Tabela 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie ocenianych wskazań.

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
Mikroskopowe zapalenie jelit	
<p>AGA 2016 <i>American Gastroenterological Association</i></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego</p> <p>Wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym literatury i konsensusie eksperckim.</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego wskazują następujące zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, budezonid rekomendowany jest jako pierwsza linia leczenia względem braku leczenia, w celu uzyskania remisji choroby (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). 2. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, budezonid jest rekomendowany w pierwszej linii leczenia względem mesalazyny (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). 3. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budezonidu jest <u>niemożliwe, sugeruje się przewagę podania mesalazyny względem braku leczenia, w celu uzyskania remisji choroby (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów)</u>. <u>Ze względu na niepewności w zakresie oceny stosunku ryzyka do korzyści zdrowotnych, mesalazyna zalecana jest warunkowo jako potencjalna druga linia leczenia, stosowana w określonych warunkach: w przypadku występowania przeciwwskazań stosowania budezonidu, braku i słabej odpowiedzi na leczenie budezonidem.</u> 4. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budezonidu jest niemożliwe, sugeruje się podanie salicylanu bizmutu względem braku leczenia, w celu uzyskania remisji choroby (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów); 5. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budezonidu jest niemożliwe, sugeruje się podanie prednizonu (prednizolonu) względem braku leczenia, w celu uzyskania remisji choroby (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów); 6. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budezonidu jest niemożliwe, sugeruje się podanie prednizonu (prednizolonu) względem braku leczenia, w celu uzyskania remisji choroby (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów); 7. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, <u>nie jest wskazane stosowanie terapii złożonej mesalazyna + cholestyramina w zastępstwie monoterapii mesalazyna</u> (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów); 8. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, stosowanie leczenia z użyciem Boswelliaserrata (kadzidłowiec) względem braku leczenia nie jest wskazane (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów); 9. U pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, stosowanie leczenia probiotykami względem braku leczenia nie jest wskazane (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów);
<p>GECM 2015 <i>Spanish Microscopic Colitis Group (Grupo Espanol de Colitis Microscopica)</i></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego</p> <p>Wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym literatury i konsensusie eksperckim.</p>	<p>Wytyczne wskazują następujące zalecenia w zakresie stosowania mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mesalazyna nie jest zalecana w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (jakość dowodów umiarkowana; siła rekomendacji: silna); - brak jest wystarczających dowodów, aby móc zalecić stosowanie mesalazyny w zapaleniu kolagenowym jelita grubego w celu uzyskania remisji choroby (jakość dowodów : niska; siła rekomendacji: słaba); <p>Budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszoliniowe limfocytowego i kolagenowego zapalenia jelita grubego w celu osiągnięcia remisji choroby.</p>
Uchyłkowa choroba jelit	

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji																													
<p>PTG 2015 Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i Polskie Towarzystwo Chirurgów Polskich Zalecenia dotyczące leczenia choroby schyłkowej okrężnicy Wytyczne oparte na konsensusie eksperckim.</p>	<p><u>Leczenie niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej okrężnicy</u> - Wytyczne wskazują, iż mesalazyna wpływa na redukcję nasilenia nawrotowego bólu. Dane dotyczące skuteczności stosowania mesalazyny w zakresie leczenia i zapobiegania nawrotom innych objawów niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej nie są spójne. W leczeniu niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej, zalecane jest stosowanie diety bogatej w rozpuszczalny błonnik i rifaksyminy (2 x 400 mg przez 7 dni w miesiącu, do 12 miesięcy). Systemowe antybiotyki nie powinny być stosowane ze względu na brak badań potwierdzających ich skuteczność oraz potencjalne działania niepożądane. <u>Leczenie zapalenia uchyłków okrężnicy</u> - Mesalazyna nie jest zalecana w prewencji nawrotów zapalenia uchyłków. Obecnie dostępne badania wskazują na brak przewagi mesalazyny vs placebo w redukcji ryzyka nawrotów zapalenia uchyłków Zestawienie strategii leczenia rekomendowanych w leczeniu choroby uchyłkowej okrężnicy przedstawia poniższa tabela.</p> <table border="1" data-bbox="424 600 1453 1272"> <thead> <tr> <th data-bbox="424 600 560 689">Postać choroby</th> <th data-bbox="560 600 708 689">Uchyłkowość bezobjawowa</th> <th data-bbox="708 600 900 689">Niepowikłana, objawowa choroba uchyłkowa</th> <th data-bbox="900 600 1129 689">Zapalenie uchyłków o łagodnym - umiarkowanym przebiegu</th> <th data-bbox="1129 600 1453 689">Ciężkie niepowikłane zapalenie uchyłków, odporne na leczenie, szczególne grupy pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="424 689 560 947">Leczenie przyczynowe</td> <td data-bbox="560 689 708 947">Brak leczenia</td> <td data-bbox="708 689 900 947">- Cykliczna terapia rifaksyminą - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) - Leki przeciw bólowe</td> <td data-bbox="900 689 1129 947">- Leczenie ambulatoryjne - Cykliczna terapia rifaksyminą - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) Leki przeciw bólowe - Leki przeciwgorączkowe - Brak antybioteraapii</td> <td data-bbox="1129 689 1453 947">- Leczenie szpitalne - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) - Leki przeciwbólowe - Leki przeciwgorączkowe - Antybiotyki dożyłne (7-10 dni), następnie podanie doustne (w warunkach ambulatoryjnych) - Heparyny drobnocząsteczkowe (dawki profilaktyczne); - Nawadnianie dożyłne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 947 560 1055">Dieta</td> <td data-bbox="560 947 708 1055">Bogata w błonnik rozpuszczalny</td> <td data-bbox="708 947 900 1055">- Bogata w błonnik - Ograniczenie spożycia czerwonego mięsa i alkoholu</td> <td data-bbox="900 947 1129 1055">- Lekkostrawna, półpłynna, płynna dieta - Nawadnianie</td> <td data-bbox="1129 947 1453 1055">- Restrykcyjna - Płynna w mniej poważnych przypadkach</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1055 560 1142">Modyfikacja trybu życia</td> <td data-bbox="560 1055 708 1142">Zwiększona aktywność fizyczna</td> <td data-bbox="708 1055 900 1142">- Redukcja masy ciała - Zwiększona aktywność fizyczna</td> <td data-bbox="900 1055 1129 1142">- Zwolnienie lekarskie - Wypoczynek siedząco-leżący tryb życia</td> <td data-bbox="1129 1055 1453 1142">Hospitalizacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1142 560 1272">Zapobieganie nawrotom (w tym zmiana stylu życia)</td> <td data-bbox="560 1142 708 1272">Nie dotyczy</td> <td data-bbox="708 1142 900 1272">Cykliczna terapia rifaksyminą (wszystkie objawy) Mesalazyna (ból)</td> <td data-bbox="900 1142 1129 1272">- Cykliczna terapia rifaksyminą</td> <td data-bbox="1129 1142 1453 1272">Cykliczna terapia rifaksyminą</td> </tr> </tbody> </table>					Postać choroby	Uchyłkowość bezobjawowa	Niepowikłana, objawowa choroba uchyłkowa	Zapalenie uchyłków o łagodnym - umiarkowanym przebiegu	Ciężkie niepowikłane zapalenie uchyłków, odporne na leczenie, szczególne grupy pacjentów	Leczenie przyczynowe	Brak leczenia	- Cykliczna terapia rifaksyminą - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) - Leki przeciw bólowe	- Leczenie ambulatoryjne - Cykliczna terapia rifaksyminą - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) Leki przeciw bólowe - Leki przeciwgorączkowe - Brak antybioteraapii	- Leczenie szpitalne - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) - Leki przeciwbólowe - Leki przeciwgorączkowe - Antybiotyki dożyłne (7-10 dni), następnie podanie doustne (w warunkach ambulatoryjnych) - Heparyny drobnocząsteczkowe (dawki profilaktyczne); - Nawadnianie dożyłne	Dieta	Bogata w błonnik rozpuszczalny	- Bogata w błonnik - Ograniczenie spożycia czerwonego mięsa i alkoholu	- Lekkostrawna, półpłynna, płynna dieta - Nawadnianie	- Restrykcyjna - Płynna w mniej poważnych przypadkach	Modyfikacja trybu życia	Zwiększona aktywność fizyczna	- Redukcja masy ciała - Zwiększona aktywność fizyczna	- Zwolnienie lekarskie - Wypoczynek siedząco-leżący tryb życia	Hospitalizacja	Zapobieganie nawrotom (w tym zmiana stylu życia)	Nie dotyczy	Cykliczna terapia rifaksyminą (wszystkie objawy) Mesalazyna (ból)	- Cykliczna terapia rifaksyminą	Cykliczna terapia rifaksyminą
Postać choroby	Uchyłkowość bezobjawowa	Niepowikłana, objawowa choroba uchyłkowa	Zapalenie uchyłków o łagodnym - umiarkowanym przebiegu	Ciężkie niepowikłane zapalenie uchyłków, odporne na leczenie, szczególne grupy pacjentów																										
Leczenie przyczynowe	Brak leczenia	- Cykliczna terapia rifaksyminą - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) - Leki przeciw bólowe	- Leczenie ambulatoryjne - Cykliczna terapia rifaksyminą - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) Leki przeciw bólowe - Leki przeciwgorączkowe - Brak antybioteraapii	- Leczenie szpitalne - Leki przeciwskurczowe (antycholinergiczne) - Leki przeciwbólowe - Leki przeciwgorączkowe - Antybiotyki dożyłne (7-10 dni), następnie podanie doustne (w warunkach ambulatoryjnych) - Heparyny drobnocząsteczkowe (dawki profilaktyczne); - Nawadnianie dożyłne																										
Dieta	Bogata w błonnik rozpuszczalny	- Bogata w błonnik - Ograniczenie spożycia czerwonego mięsa i alkoholu	- Lekkostrawna, półpłynna, płynna dieta - Nawadnianie	- Restrykcyjna - Płynna w mniej poważnych przypadkach																										
Modyfikacja trybu życia	Zwiększona aktywność fizyczna	- Redukcja masy ciała - Zwiększona aktywność fizyczna	- Zwolnienie lekarskie - Wypoczynek siedząco-leżący tryb życia	Hospitalizacja																										
Zapobieganie nawrotom (w tym zmiana stylu życia)	Nie dotyczy	Cykliczna terapia rifaksyminą (wszystkie objawy) Mesalazyna (ból)	- Cykliczna terapia rifaksyminą	Cykliczna terapia rifaksyminą																										
<p>Tursi 2016 Consensus Statements From the 2nd International Symposium on Diverticular Disease Zalecenia dotyczące leczenia choroby schyłkowej jelita grubego Wytyczne oparte na konsensusie eksperckim.</p>	<p>Międzynarodowy zespół ekspercki doszedł do następującego konsensusu w zakresie oceny skuteczności mesalazyny w leczeniu choroby uchyłkowej: - mesalazyna w monoterapii wykazuje skuteczność w redukcji nasilenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej (poziom dowodów: 2B, siła rekomendacji: B); - terapia mesalazyna może wykazywać skuteczność w prewencji ostrego zapalenia uchyłków (poziom dowodów: 2B, siła rekomendacji: C); - brak jest wyraźnych dowodów na skuteczność mesalazyny w redukcji występowania nawrotów ostrego zapalenia uchyłków (poziom dowodów: 2B, siła rekomendacji: C); - Istnieją dowody wskazujące na skuteczność mesalazyny w redukcji nasilenia objawów po przebyłym ostrym zapaleniu uchyłków (poziom dowodów: 2B, siła rekomendacji: C)</p>																													
<p>SICCR 2015 Italian Society of Colon and Rectal Surgery Zalecenia dotyczące leczenia choroby schyłkowej jelita grubego Wytyczne oparte na konsensusie eksperckim.</p>	<p>Wytyczne wskazują na brak jest znaczących dowodów na potwierdzenie skuteczności mesalazyny w prewencji nawrotów ostrego zapalenia uchyłków (1C: silna rekomendacja, poziom dowodów: niski). W zakresie leczenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej, wytyczne wskazują na potencjalną skuteczność leczenia złożonego, rifaksymina + dieta wysokobłonnikowa lub mesalazyna w monoterapii. Niemniej jednak, najbardziej efektywny czas trwania leczenia oraz ilość dawek nie została jeszcze ostatecznie określona. Dowody ograniczone są do 1-2-letniego okresu obserwacji (1B: silna rekomendacja; poziom dowodów: umiarkowany).</p>																													

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
AGA 2015 <i>American Gastroenterological Association</i> Zalecenia dotyczące leczenia ostrego zapalenia uchyłków Wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym literatury i konsensusie eksperckim.	W zakresie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono występowanie ostrego zapalenia uchyłków jelita wytyczne wskazują, iż stosowanie mesalazyny nie jest zalecane (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). Obecnie dostępne umiarkowanej jakości dowody, wskazują na brak skuteczności mesalazyny w zmniejszeniu ryzyka nawrotów, redukcji bólu brzucha i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w populacji pacjentów, u których stwierdzono występowanie ostrego zapalenia uchyłków jelita. Rekomendacja nie dotyczy leczenia objawowej niepowiklanej choroby uchyłkowej.

2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe ze względu na uwarunkowania prawne.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (28.11.2016: choroba uchyłkowa jelit, 9.12.2016: mikroskopowe zapalenie jelit), wprowadzając odciecie czasowe poszukiwanych publikacji od grudnia 2014 roku. Publikacje wydane do grudnia 2014 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach opracowań Agencji nr: : AOTM-RK-434-8/2014 „Budezonid, mesalazyna, tioguanina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna); uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna); choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina); wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina), Warszawa, styczeń 2015 r.; AOTM-OT-434-5/2013, Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit, Warszawa, 27 września 2013 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne

zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

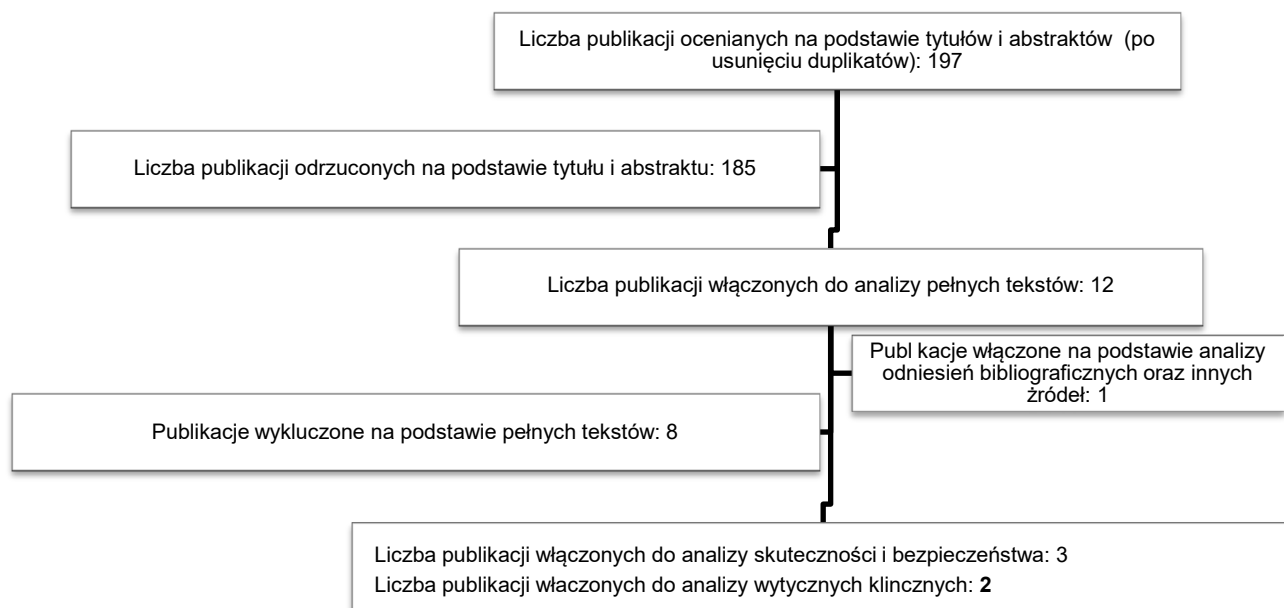
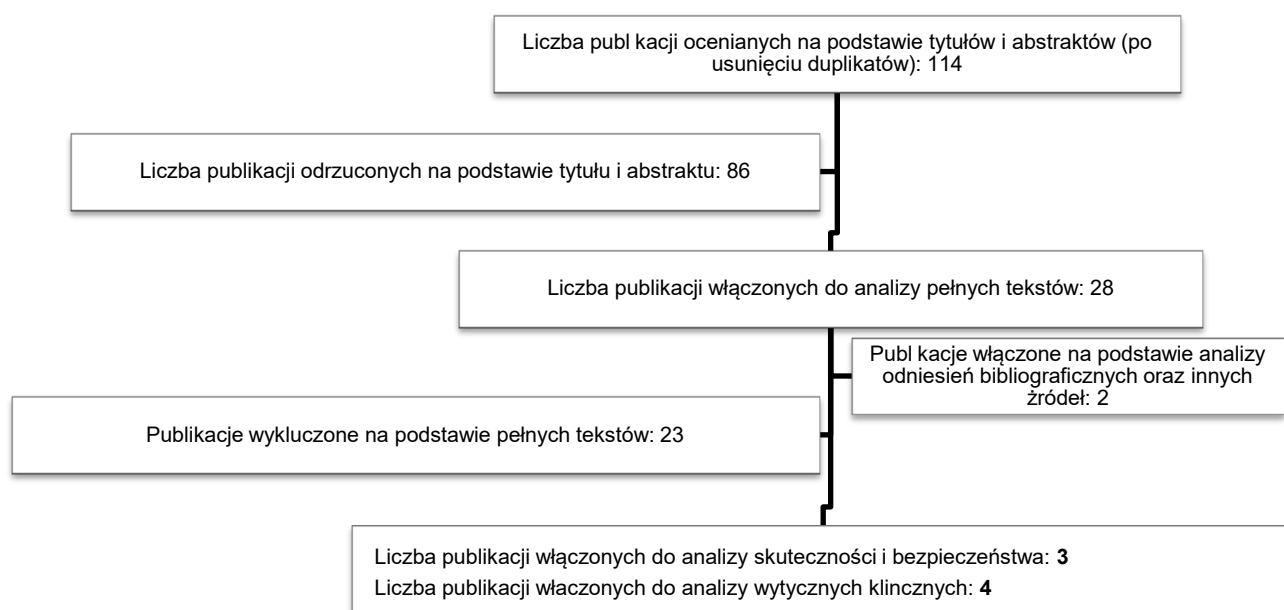
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z mikroskopowym zapaleniem jelit; pacjenci z uchyłkową chorobą jelit	W ramach wskazania mikroskopowe zapalenie jelit, w analizie uwzględniono pacjentów z zapaleniem kolagenowym i zapaleniem limfocytowym, stanowiących podtypy mikroskopowego zapalenia jelita grubego. W ramach wskazania uchyłkowe zapalenie jelit, w analizie uwzględniono pacjentów z uchyłkową chorobą jelita cienkiego i grubego oraz pacjentów z zapaleniem uchyłków jelita. Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci z przedmiotowych wskazaniach.
<u>Interwencja</u> : mesalazyna	Mesalazyna stosowana w monoterapii lub w terapii towarzyszącej.
<u>Komparator</u> : dowolny aktywny lub placebo	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-
<u>Inne</u> : Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów redakcyjnych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA – mikroskopowe zapalenia jelit.**Schemat 2. Diagram PRISMA – choroba uchyłkowa jelit.**

3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

3.2.1. Uchyłkowa choroba jelit

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w leczeniu choroby uchyłkowej jelit, przez wykonanie systematycznego wyszukiwania literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po listopadzie 2014. W ramach procesu wyszukiwania i selekcji dowodów naukowych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne (Pichio 2016, Strate 2016), w których oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w zapobieganiu rozwojowi zapalenia uchyłków.

Picchio 2016

Do przeglądu włączono 6 badań RCT (1021 pacjentów; 526 leczono mesalazyną, 495 placebo lub inną terapią), w których oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w profilaktyce występowania zapalenia uchyłków. Oceniany w badaniach stopień redukcji nasilenia objawów był zawsze wyższy dla mesalazyny względem innych technologii medycznych, niemniej istotność statystyczną uzyskano w zakresie oceny bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR, ang. absolute risk reduction) oraz liczby pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (NNT, ang. number needed to treat) dla porównania mesalazyna vs placebo, diety wysokobłonnikowej i niskich dawek rifaksyminy. Ogółem, redukcję nasilenia objawów w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego osiągnęło 440/525 (83,6%) pacjentów leczonych mesalazyną względem 58/111 (52,3%) otrzymujących placebo. W zakresie oceny skuteczności mesalazyny w profilaktyce pierwszorzędowej, rozwój zapalenia uchyłków jelita odnotowano u 4/382 (1,1%) pacjentów leczonych mesalazyną względem 6/50 (12,0%) z grupy placebo.

Strate 2015

Do przeglądu włączono 6 badań oceniających skuteczność mesalazyny vs placebo w populacji pacjentów, u których stwierdzono ostre niepowikłane zapalenie uchyłków jelita w ciągu ostatnich 6-24 miesięcy. Nie odnotowano znamiennych różnic między mesalazyną vs placebo w ocenie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zapobiegania nawrotom oraz występowania bólu brzucha.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów – uchyłkowa choroba jelit.

Przeгляд	Picchio 2016 - leczenie objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego, profilaktyka pierwszorzędowa																													
Kryteria selekcji	<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w profilaktyce pierwszorzędowej</p> <p>Populacja: pacjenci z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową jelita grubego, profilaktyka pierwszorzędowa (zapobiegania rozwojowi zapalenia uchyłków)</p> <p>Interwencja: mesalazyna</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: ustąpienie objawów choroby, brak wystąpienia stanów zapalnych uchyłków jelita w maksymalnym okresie obserwacji,</p> <p>Metodyka: włączono badania RCT, analiza jakościowa (nie wskazano przyczyn odstępiania od metaanalizy), badania oceniano za pomocą narzędzia Cochrane, włączano badania opublikowane do kwietnia 2016 r., przegląd autorski</p>																													
Wyniki	<p>Ostatecznie do przeglądu włączono 6 badań RCT (1021 pacjentów, 526 leczono mesalazyną, 495 placebo lub inną terapią). Oceniany w badaniach stopień redukcji nasilenia objawów był zawsze wyższy dla mesalazyny względem innych technologii medycznych, niemniej istotność statystyczną uzyskano w zakresie oceny bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR, ang. absolute risk reduction) oraz liczby pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (NNT, ang. number needed to treat) dla porównania mesalazyna vs placebo, diety wysokobłonnikowej lub niskich dawek rifaksyminy. Ogółem redukcję nasilenia objawów w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego osiągnęło 440/525 (83,6%) pacjentów leczonych mesalazyną względem 58/111 (52,3%) leczonych placebo. W zakresie oceny skuteczności mesalazyny w profilaktyce pierwszorzędowej, rozwój zapalenia uchyłków jelita odnotowano u 4/382 (1,1%) pacjentów leczonych mesalazyną względem 6/50 (12,0%) z grupy placebo.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> wyniki odnalezionych badań wskazują na skuteczność mesalazyny w redukcji nasilenia objawów objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego i zapobieganiu rozwojowi zapalenia uchyłków.</p> <p>Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.</p> <p>Tabela 6. Wyniki przeglądu Picchio 2016</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Interwencja/komparator</th> <th>Zmniejszenie nasilenia objawów (%)</th> <th>ARR 95%CI</th> <th>Wystąpienie zapalenia uchyłków (%)</th> <th>ARR 95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Trespi 1997 Randomizowane badanie otwarte Okres obserwacji: 48 miesięcy Jakość badania niska</td> <td>mesalazyna 400mg 2xdobę przez 8 tyg. (n=81)</td> <td>69/81 (85,2)</td> <td rowspan="2">31,1 (17,9-44,2)</td> <td>2/81 (2,4)</td> <td rowspan="2">8,6 (1,1-11,2)</td> </tr> <tr> <td>Dieta wysoko błonnikowa (≥30g/dobę, n=85)</td> <td>46/85 (54,1)</td> <td>9/85 (11,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Di Mario 2005 Randomizowane badanie otwarte Okres obserwacji: 3 miesiące Jakość badania niska</td> <td>mesalazyna 400mg 2xdobę (n=40), mesalazyna 800mg 2xdobę (n=48)</td> <td>82/88 (93,2)</td> <td rowspan="2">5,4 (3,5-14,2)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>rifaksymina 200 mg 2xdobę (n=39), rifaksymina 400 mg</td> <td>72/82 (87,8)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Badanie	Interwencja/komparator	Zmniejszenie nasilenia objawów (%)	ARR 95%CI	Wystąpienie zapalenia uchyłków (%)	ARR 95%CI	Trespi 1997 Randomizowane badanie otwarte Okres obserwacji: 48 miesięcy Jakość badania niska	mesalazyna 400mg 2xdobę przez 8 tyg. (n=81)	69/81 (85,2)	31,1 (17,9-44,2)	2/81 (2,4)	8,6 (1,1-11,2)	Dieta wysoko błonnikowa (≥30g/dobę, n=85)	46/85 (54,1)	9/85 (11,0)	Di Mario 2005 Randomizowane badanie otwarte Okres obserwacji: 3 miesiące Jakość badania niska	mesalazyna 400mg 2xdobę (n=40), mesalazyna 800mg 2xdobę (n=48)	82/88 (93,2)	5,4 (3,5-14,2)	-	-	rifaksymina 200 mg 2xdobę (n=39), rifaksymina 400 mg	72/82 (87,8)		
Badanie	Interwencja/komparator	Zmniejszenie nasilenia objawów (%)	ARR 95%CI	Wystąpienie zapalenia uchyłków (%)	ARR 95%CI																									
Trespi 1997 Randomizowane badanie otwarte Okres obserwacji: 48 miesięcy Jakość badania niska	mesalazyna 400mg 2xdobę przez 8 tyg. (n=81)	69/81 (85,2)	31,1 (17,9-44,2)	2/81 (2,4)	8,6 (1,1-11,2)																									
	Dieta wysoko błonnikowa (≥30g/dobę, n=85)	46/85 (54,1)		9/85 (11,0)																										
Di Mario 2005 Randomizowane badanie otwarte Okres obserwacji: 3 miesiące Jakość badania niska	mesalazyna 400mg 2xdobę (n=40), mesalazyna 800mg 2xdobę (n=48)	82/88 (93,2)	5,4 (3,5-14,2)	-	-																									
	rifaksymina 200 mg 2xdobę (n=39), rifaksymina 400 mg	72/82 (87,8)																												

		2xdobę (n=43)						
Tursi 2006 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 90 Okres obserwacji: 12 miesięcy Jakość badania niska		mesalazyna 800mg 2xdobę (n=30), mesalazyna 800mg 2xdobę + L. casei 750mg/dobę (n=30)	52/60 (86,7)	10,0 (-7,41-27,41)	0/60 (0)	3,3 (4,6 - 11,2)		
		L. casei 750mg/dobę (n=30)	23/30 (76,7)		1/30 (3,3)			
Comparato 2007 Randomizowane badanie otwarte Liczba pacjentów: 268 Okres obserwacji: 12 miesięcy Jakość badania niska		mesalazyna 400 mg 2xdobę (n=66), mesalazyna 800 mg 2xdobę (n=67)	96/133 (72,2)	33,7 (2,5%-44,9%)	11/133 (0,7)	1,5 (1,4 - 4,4)		
		rifaksymina 200 mg 2xdobę (n=66), Rifaksymina 400 mg 2xdobę (n=69)	52/135 (38,5)		3/135 (2,2)			
Kruis 2013 Randomizowane badanie podwójnie zaślepione Liczba pacjentów: 117 Okres obserwacji: 1 miesiąc Jakość badania wysoka		mesalazyna 1 g 3xdobę (n=56)	41/56 (73,2)	7,6 (6,2-29,5)	-	-		
		placebo (n=61)	40/61 (65,6)	-	-	-		
Tursi 2013 Randomizowane badanie podwójnie zaślepione Liczba pacjentów: 210 Okres obserwacji: 12 miesięcy Jakość badania wysoka		mesalazyna 800mg 2xdobę (n=51), mesalazyna 800mg 2xdobę + L.casei 750mg/dobę (n=55) vs placebo	98/105 (93,3)	39,3 (24,7-53,9)	0/105 (0)	12,0 (2,9,6-21,0)		
		L. casei 750mg/dobę (n=55) vs placebo	47/55 (85,4)		31,5 (14,8-48,1)		1/55 (1,8%)	10,2 (0,5-19,8)
		placebo (n=50)	27/50 (54,0)				6/50 (12%)	
	*pogrubiono wyniki istotne statystycznie							
Ocena w skali AMSTAR*	6 pkt							
Strate 2015 - leczenie ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków jelita grubego								
Kryteria selekcji	<p>Populacja: określona pytaniem klinicznym, dla oceny mesalazyny: pacjenci, u których stwierdzono wystąpienie ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków jelita grubego</p> <p>Interwencja: mesalazyna</p> <p>Komparatory: placebo lub brak terapii</p> <p>Punkty końcowe: istotne punkty końcowe w zależności od pytania klinicznego, w ocenie mesalazyny: występowanie nawrotów choroby, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, przewlekłego bólu podbrzusza, występowanie powikłanego zapalenia uchyłków</p> <p>Metodyka: włączono przeglądy systematyczne, badania RCT, analiza ilościowa i jakościowa, w ocenie jakości dowodów stosowano metodologię GRADE, włączano badania opublikowane do sierpnia 2014 r.</p>							
Wyniki	<p>Do przeglądu włączono 6 badań (Kruis 2013, Kruis 2014, Parente 2013 (Prevent 1), Raskin 2014 (Prevent 2), Stollman 2013) oceniających skuteczność mesalazyny vs placebo u pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków jelita grubego w ciągu ostatnich 6 do 24 miesięcy. Mesalazynę stosowano w dawkach w zakresie od 0,8g do 4,8g dziennie. Raportowano następujące wyniki:</p> <p>- występowanie nawrotów choroby (n=1816, okres obserwacji 1-2 lata, metaanaliza 6 badań) - nie odnotowano znamienych różnic między mesalazyną a placebo w ocenie zapobiegania nawrotom ostrego niepowikłanego zapalenia uchyłków jelita (RR=1,05 95%CI 0,85-1,30, p=0,65), wyniki na podstawie badań umiarkowanej jakości;</p>							

Study or Subgroup	Mesalazine		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Kruis 2013	31	165	20	168	12.9%	1.58 [0.94, 2.65]		
Kruis 2014	33	109	20	52	16.0%	0.79 [0.50, 1.23]		
Parente 2013	6	45	13	47	5.4%	0.48 [0.20, 1.16]		
PREVENT 1	178	436	52	147	30.5%	1.15 [0.90, 1.48]		
PREVENT 2	161	444	46	142	28.4%	1.12 [0.86, 1.46]		
Stollman 2013	9	32	9	29	6.7%	0.91 [0.42, 1.97]		
Total (95% CI)		1231		585	100.0%	1.05 [0.85, 1.30]		
Total events	418		160					
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 7.77, df = 5 (P = 0.17); I ² = 36%								
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)								

Rysunek 1. Oceny występowania nawrotów choroby, mesalazyna vs. placebo.

- wystąpienie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (metaanaliza 2 badań, niska jakość dowodów, n=1051, okres obserwacji 1-2 lata) - stosowanie mesalazyny vs placebo wiązało się ze zwiększeniem konieczności wykonywania zabiegów chirurgicznych, przy czym różnica nie uzyskała istotności statystycznie (RR=1,82 95%CI 0,47-7,03, p=0,65), wyniki na podstawie badań niskiej jakości;
- występowanie chronicznego bólu brzucha (metaanaliza 2 badań, umiarkowana jakość dowodów, mesalazyna vs placebo n=1051, okres obserwacji 1-2 lata) – nie odnotowano znamienych różnic w redukcji liczby pacjentów, u których obserwowano przewlekły ból brzucha (RR=1,21 95% CI 0,82-1,80, p=0,34).

Ocena w skali AMSTAR*	7 pkt
-----------------------	-------

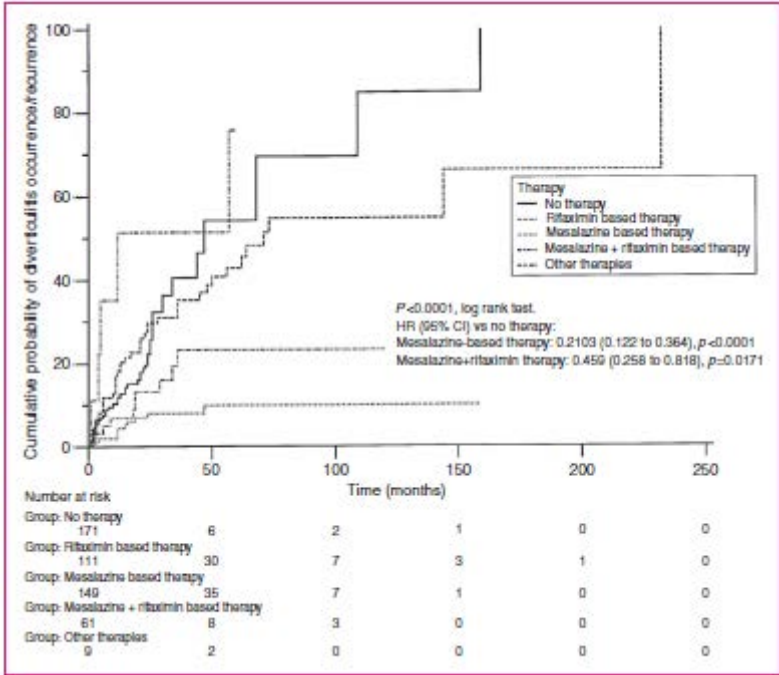
*ocena przeprowadzona przez analityka Agencji

Ponadto, do analizy włączono jedno badanie retrospektywne (tab. 7), którego celem była ocena wartości predykcyjnej klasyfikacji: Diverticular Inflammation and Complication Assessment (DICA) oraz skuteczności stosowanego leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji DICA. Mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące. Częstość występowania ostrego zapalenia uchyłków jelita w zależności od endoskopowego typu choroby oraz ocena skuteczności stosowanego leczenia w zależności od endoskopowego typu choroby uchyłkowej stanowiły odpowiednio pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy. Znamiennej skuteczności terapii w zapobieganiu wystąpienia ostrego zapalenia uchyłków oraz nawrotów choroby raportowano u pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią choroby (grupa DICA 2). Istotną statystycznie skuteczność odnotowano jedynie dla schematów opartych na mesalazynie w porównaniu do braku leczenia (mesalazyna vs brak terapii, HR=0,2103, 95%CI 0,122-0,364, p<0,0001, mesalazyna + rifaksymiana vs brak terapii, HR=0,459, 95%CI 0,258-0,818, p=0,0171) .

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Charakterystyka i zestawienie wyników badania Tursi 2016.

Badanie	Tursi 2016
Cel badania	Ocena wartości predykcyjnej klasyfikacji: Diverticular Inflammation and Complication Assessment (DICA) oraz skuteczności stosowanego leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji DICA
Typ badania	Retrospektywne, wieloośrodkowe, kohortowe
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą uchyłkową. Pacjentów kwalifikowano do 3 grup, w zależności od stopnia zaawansowania choroby: DICA 1 – łagodna postać choroby, DICA 2 – postać powikłana, od poważnej do umiarkowanej; DICA 3 - ostra powikłana choroba.
Metodyka badania	
Punkty końcowe	Częstość występowania ostrego zapalenia uchyłków jelita w zależności od endoskopowego typu choroby uchyłkowej – pierwszorzędowy, ocena skuteczności stosowanego leczenia w zależności od endoskopowego typu choroby uchyłkowej - drugorzędowy
Miejsce badania	Badanie międzynarodowe
Mediana okresu obserwacji	24 (9-38) miesięcy
Źródła finansowania	Nie pozyskiwano funduszy zewnętrznych.
Charakterystyka populacji	
Liczebność populacji	Wg klasyfikacji DICA: DICA 1: 939, DICA 2: 501, DICA 3: 211
Średnia wieku (lata)	DICA 1: 66,7, DICA 2: 66,3, DICA 3: 66,6
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	

Interwencja	Schematy oparte na rifaksyminię, mesalazynie, rifaksyminię + mesalazynie, inne terapie, w tym brak leczenia
Komparator	-
Wyniki	<p>Znamienną skuteczność terapii w zapobieganiu wystąpienia ostrego zapalenia uchyłków oraz nawrotów choroby raportowano u pacjentów z grupy DICA 2. W trakcie okresu obserwacji leczenie w grupie DICA 2 stosowało 501 pacjentów; rifaksyminię 111 (22%), mesalazynę 149 (30%), rifaksyminię + mesalazynę 61(12%), inne terapie 9 (2%), brak leczenia 171 (34%). W zależności od rodzaju stosowanego leczenia, istotną statystycznie skuteczność odnotowano jedynie dla schematów opartych na mesalazynie w porównaniu do braku leczenia (mesalazyna vs brak terapii, HR=0,2103, 95%CI 0,122-0,364, p<0,0001, mesalazyna + rifaksymina vs brak terapii, HR=0,459 , 95%CI 0,258-0,818, p =0,0171) .</p>  <p>Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera występowania zapalenia uchyłków jelita w podziale na typ stosowanej terapii</p>
Ograniczenia	Badanie ukierunkowane na ocenę wartości predykcyjnej klasyfikacji, retrospektywny charakter analizy, brak randomizacji dla stosowanych terapii. brak precyzyjnego przedstawienia wyników z zakresu efektywności klinicznej

3.2.2. Mikroskopowe zapalenie jelit

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit, przez wykonanie systematycznego wyszukiwania literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po listopadzie 2014.

W ramach procesu wyszukiwania i selekcji dowodów naukowych, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono jeden przegląd systematyczny (Pardi 2016), w którym oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego (w tym zapalenia kolagenowego i zapalenia limfocytowego). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono 2 opisy przypadków raportujące występowanie zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu mesalazyny (Moeser 2015, Wada 2016).

Pardi 2016

Skuteczność stosowania mesalazyny w celu indukcji remisji choroby oceniano w ramach następujących porównań:

Mesalazyna vs budezonid, mesalazyna vs. brak leczenia (placebo)

Do przeglądu włączono 1 wieloośrodkowe RCT (Miehlke 2014), w którym oceniano skuteczność mesalazyny (3g/dobę, n=25) vs budezonid (99mg/dobę, n=30) vs placebo (n=37) w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. Jakość dowodów została oceniona na umiarkowaną.

Odnotowano następujące wyniki:

- i.s. różnice na korzyść budezonidu względem mesalazyny w ocenie uzyskania odpowiedzi klinicznej oraz odpowiedzi histologicznej. Nie wykazano znamienych różnic w zakresie występowania zdarzeń

niepożądanych. U 3 pacjentów w grupie mesalazyny raportowano wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych dla budezonidu.

- brak różnic i.s. w ocenie mesalazyny vs placebo w zakresie uzyskania odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi histologicznej i częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Mesalazyna vs mesalazyna + cholestyramina

Do przeglądu włączono 1 RCT (Calabrese 2007), w którym oceniano skuteczność mesalazyny vs mesalazyny + cholestyraminy u 41 pacjentów z zapaleniem limfocytowym i 23 z zapaleniem kolagenowym jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na niską. Odnotowano następujące wyniki:

- brak różnic istotnych statystycznie w zakresie uzyskania odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi histologicznej i częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Mesalazyna vs beklometazon

Odnaleziono 1 RCT (Latella 2010), w którym oceniano skuteczność mesalazyny (2,4 mg/dobę) vs beklometazonu (5mg/dobę, 10mg/dobę) w leczeniu zapalenia limfocytowego jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. Jakość dowodów została oceniona na bardzo niską. Odnotowano następujące wyniki:

- brak różnic istotnych statystycznie w zakresie uzyskania odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi histologicznej. Nie raportowano wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w żadnej z badanych grup.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów.

Przegląd	Pardi 2016																												
Kryteria selekcji	<p>Populacja: populacja określona pytaniem klinicznym dla oceny mesalazyny: pacjenci z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego (w tym z zapaleniem kolagenowym i zapaleniem limfocytowym)</p> <p>Interwencja: terapie stosowane w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit (w tym mesalazyna) wpływające na osiągnięcie remisji choroby, określone w zdefiniowanych pytaniach klinicznych</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź kliniczna, odpowiedź histologiczna, czas do wystąpienia nawrotu choroby, jakość życia, występowanie zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: włączono badania RCT, badania obserwacyjne wysokiej jakości, wykluczono listy i opisy przypadków analiza ilościowa i jakościowa, w ocenie jakości dowodów stosowano metodologie GRADE, włączano badania opublikowane do sierpnia 2014 r.</p>																												
Wyniki	<p>Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu otrzymane na podstawie badań dotyczących stosowania mesalazyny</p> <p><u>Leczenie stosowane w celu osiągnięcia remisji choroby</u></p> <p>Odnaleziono 1 wielośrodkowe RCT (Miehke 2014), w którym oceniano skuteczność mesalazyny (3g dziennie, n=25) vs budezonid (99mg/dobę, n=30) vs placebo (n=37) w leczeniu zapalenia kolagenowego jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. Jakość dowodów została oceniona na umiarkowaną.</p> <p>Odnotowano następujące wyniki:</p> <p><u>Mesalazyna vs budezonid</u></p> <p>- odpowiedź kliniczną (≤ 3 wypróżnienia w ciągu doby) odnotowano u 11 z 25 (44%) pacjentów z grupy mesalazyny vs 24 z 30 (80%) pacjentów leczonych budezonidem (różnica is na korzyść budezonidu, RR=1,82, 95%CI 1,13–2,93, p=0,01).</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Budesonide Events</th> <th>Budesonide Total</th> <th>Mesalazine Events</th> <th>Mesalazine Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Miehke 2014</td> <td>24</td> <td>30</td> <td>11</td> <td>25</td> <td>100.0%</td> <td>1.82 [1.13, 2.93]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>30</td> <td>11</td> <td>25</td> <td>100.0%</td> <td>1.82 [1.13, 2.93]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>30</td> <td>11</td> <td>25</td> <td>100.0%</td> <td>1.82 [1.13, 2.93]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01) Test for subgroup differences: Not applicable</p> </div> <p>Rysunek 3. Ocena częstości uzyskania odpowiedzi na leczenie, mesalazyna vs budezonid w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego.</p> <p>- odpowiedź histologiczną uzyskało 8/18 (44,4%) pacjentów z grupy mesalazyny vs 20/23 (87%) pacjentów leczonych budezonidem (różnica is na korzyść budezonidu, RR=1,96, 95%CI 1,14–3,36, p=0,01).</p>	Study or Subgroup	Budesonide Events	Budesonide Total	Mesalazine Events	Mesalazine Total	Weight	Risk Ratio	Miehke 2014	24	30	11	25	100.0%	1.82 [1.13, 2.93]	Subtotal (95% CI)		30	11	25	100.0%	1.82 [1.13, 2.93]	Total (95% CI)		30	11	25	100.0%	1.82 [1.13, 2.93]
Study or Subgroup	Budesonide Events	Budesonide Total	Mesalazine Events	Mesalazine Total	Weight	Risk Ratio																							
Miehke 2014	24	30	11	25	100.0%	1.82 [1.13, 2.93]																							
Subtotal (95% CI)		30	11	25	100.0%	1.82 [1.13, 2.93]																							
Total (95% CI)		30	11	25	100.0%	1.82 [1.13, 2.93]																							

Study or Subgroup	Budesonide		Mesalamine		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Miehke 2014	20	23	8	18	100.0%	1.96	[1.14, 3.36]	
Total (95% CI)		23		18	100.0%	1.96	[1.14, 3.36]	
Total events	20		8					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.44 (P = 0.01)								

Rysunek 4. Ocena częstości uzyskania odpowiedzi histologicznej, mesalazyna vs budezonid w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego.

- występowanie zdarzeń niepożądanych notowano u 17/25 (68%) pacjentów z grupy leczonej mesalazyną vs. 14/30 (46,7%) w grupie budezonidu (RR=0,69, 95 %CI 0,43–1,1, p=0,11). Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. U 3 pacjentów w grupie mesalazyny raportowano wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie zgłoszono poważnych zdarzeń niepożądanych dla budezonidu.

Mesalazyna vs. brak leczenia (placebo)

- odpowiedź kliniczną (≤ 3 wypróżnienia w ciągu doby) odnotowano u 11 z 25 (44%) pacjentów z grupy mesalazyny vs 22/37 (59,5%) pacjentów z grupy placebo (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=0,74, 95%CI 0,44–1,24, p=0,25).
- odpowiedź histologiczną uzyskało 8/18 (44,4%) pacjentów leczonych mesalazyną vs 11/22 (50%) pacjentów z grupy placebo (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=1,96, 95%CI 0,46–1,73, p=0,73).
- występowanie zdarzeń niepożądanych notowano u 17/25 (68%) pacjentów z grupy leczonej mesalazyną vs 20 z 37 (54,1%) w grupie placebo (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=1,26, 95%CI 0,84–1,88, p=0,26).

Mesalazyna vs mesalazyna + cholestryamina

Włączono 1 otwarte RCT (Calabrese 2007), w którym oceniano skuteczność mesalazyny vs mesalazyny + cholestryminy u 41 pacjentów z zapaleniem limfocytowym i 23 z zapaleniem kolagenowym jelita grubego. Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na niską. Odnotowano następujące wyniki:

- odpowiedź kliniczną obserwowano u 30/33 (90,9%) pacjentów z grupy mesalazyny + cholestryminy vs 26/31 (83,9%) pacjentów z grupy mesalazyny (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=1,09, 95%CI 0,89–1,32, p=0,41).
- odpowiedź histologiczną uzyskało 26/31 (83,9%) pacjentów leczonych mesalazyną w monoterpii vs u 30/33 (90,9%) pacjentów z grupy mesalazyny + cholestryminy (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=0,92, 95%CI 0,76–1,12, p=0,41).
- występowanie zdarzeń niepożądanych notowano u 2/33 (6,1%) pacjentów z grupy mesalazyna + cholestrymina vs 0/31 (0%) pacjentów leczonych mesalazyną w monoterpii (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=4,71, 95%CI 0,23–94,31, p=0,31).

Mesalazyna vs beklometazon

Odnaleziono 1 RCT (Latella 2010), w którym oceniano skuteczność mesalazyny (2,4 mg/dobę) vs beklometazonu (5mg/dobę, 10mg/dobę) w leczeniu zapalenia limfocytowego jelita grubego. Okres obserwacji wyniósł 8 tyg. Jakość dowodów została oceniona na bardzo niską. Odnotowano następujące wyniki:

- odpowiedź kliniczną obserwowano u 13/15 (86,7%) pacjentów z grupy mesalazyny vs 15/18 (83,3%) pacjentów z grupy beklometazonu 5mg (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=0,96, 95%CI 0,72–1,28, p=0,79);
- odpowiedź kliniczną obserwowano u 13/15 (86,7%) pacjentów z grupy mesalazyny vs 11/13 (84,6%) pacjentów z grupy beklometazonu 10mg (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RR=0,98, 95%CI 0,72–1,32, p=0,88);
- nie raportowano wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach.

Leczenie podtrzymujące, utrzymanie klinicznej remisji choroby

W wyniku selekcji publikacji 3 badania spełniły kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność mesalazyny.

Ocena w skali AMSTAR*	9 pkt
------------------------------	-------

*ocena przeprowadzona przez analityka Agencji

Poniżej przedstawiono podsumowanie 2 opisów przypadków włączonych dodatkowo do analizy bezpieczeństwa.

Moeser 2015

Opis przypadku oraz niesystematyczny przegląd literatury dotyczący leczenia kryptogennego, organizującego się zapalenia płuc występującego po zastosowaniu mesalazyny oraz płucnej manifestacji nieswoistego zapalenia jelita.

U 20-letniego mężczyzny z wrzodziejącym zapaleniem jelita, leczonego mesalazyną, obserwowano wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego; gorączki, uczucia zmęczenia i niewydolności oddechowej. Wyniki tomografii komputerowej i bronchoskopii wskazały odpowiednio konsolidację w obu płucach oraz wystąpienie ostrego zapalenia oskrzeli. Wstępna diagnoza wskazała na mesalazynozależne kryptogenne organizujące się zapalenie płuc. Wstrzymano terapię mesalazyną. Rozpoczęto podanie kortykosteroidów i odnotowano szybkie ustąpienie objawów.

Wyniki dokonanego przeglądu literatury wskazały, iż objawy płucne w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, jak również wpływ mesalazyny na rozwój zaburzeń ze strony układu oddechowego, mogą występować częściej niż jest to przewidywane. W związku z tym, u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit powinno się uwzględnić diagnostykę objawów płucnych.

Wada 2016

Opis leczenia 13-letniego chłopca ze zdiagnozowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita, u którego rozpoczęto leczenie mesalazyną. Stosowanie mesalazyny w monoterapii, jak i połączeniu z prednizonem, okazało się nieskuteczne. Nastąpiło pogorszenie objawów. Ze względu na podejrzenie sterydoopornego wrzodziejącego zapalenia jelita, zdecydowano o podaniu cyklosporyny A, którą ze względu na wystąpienie działań niepożądanych (zapalenie trzustki) odstawiono po 4 dniach stosowania. Do terapii wprowadzono dożylny infliksimab, po którym odnotowano poprawę stanu pacjenta; ustąpienie gorączki oraz objawów gastroenterologicznych. Następnie ponownie zastosowano mesalazynę, po której następnego dnia wystąpił wzrost temperatury i ból brzuch. Przerwano stosowanie mesalazyny. Dalsze badania potwierdziły wystąpienie alergii na mesalazynę. Remisję choroby osiągnięto po terapii sulfasalazyną.

3.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji – mesalazyny dokonano szczegółowego przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>), Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pentasa, 500mg.

Na podstawie badań klinicznych i zgłoszeń w ramach monitorowania, do często występujących zdarzeń niepożądanych należą: ból głowy, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wysypka (w tym pokrzywka, wysypka rumieniowa).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Możliwe działania niepożądane na podstawie ChPL Pentasa, 500mg.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia (jako część reakcji alergicznej), zmieniona liczba komórek krwi [niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, leukopenia (w tym granulocytopenia i neutropenia)], małopłytkowość, agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Pancolitis	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Neuropatia obwodowa	
Zaburzenia serca		Zapalenie mięśnia sercowego*, zapalenie osierdzia*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Reakcje alergiczne i zmiany włókniste w płucach (w tym duszność, kaszel, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilia płucna, śródmiąższowa choroba płuc, naciek płucny,	

			zapalenie płuc, skurcz oskrzeli)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty	Zwiększona aktywność amylazy, ostre zapalenie trzustki*, wzdęcie		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie wskaźników cholestazy i bilirubiny, hepatotoksyczność (w tym zapalenie wątroby*, zastoinowe zapalenie wątroby, marskość, niewydolność wątroby)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym pokrzywka, wysypka rumieniowa)		Łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból stawów, reakcje podobne do toczenia rumieniowatego	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia czynności nerek (w tym ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek*, zespół nerczycowy, niewydolność nerek), odbarwienie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Oligospermia (przem jająca)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Gorączka polekowa

(*) Mechanizm powodowanego przez mesalazynę zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, zapalenia trzustki, zapalenia nerek i zapalenia wątroby jest nieznan, ale może mieć podłoże alergiczne.

Ważne jest, aby mieć na uwadze, że szereg z tych zaburzeń może być również przypisanych samej chorobie zapalnej jelita.

3.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 1 opinię ekspercką otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania mesalazyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
mikroskopowe zapalenie jelit			
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	W leczeniu m kroskopowego zapalenia jelit tradycyjnie, obok leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, stosuje się mesalazynę. Metoda ta pochodzi z okresu, kiedy etiologia mikroskopowego zapalenia jelit była nieznaną. Podstawą do wykorzystania mesalazyny w tej chorobie jest jej wielokierunkowe działanie przeciwzapalne.	Brakuje dokładnych badań nad wpływem mesalazyny na m kroskopowe zapalenie jelit. W badaniu porównawczym z budezonidem u chorych z kolagenowym zapaleniem okrężnicy mesalazyna, w dawce 3 x 1g/dobę, była nieskuteczna (Miehlke i wsp., Gastroenterology 2014;146:1222-1230)*.	Zakładając pełną dostępność budezonidu, który jest lekiem pierwszego wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelit, <u>mesalazyna nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</u>
Uchyłkowa choroba jelit			
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła	Mesalazyna jest lekiem przeciwzapalnym, który na drodze ki ku mechanizmów tłumi słabo	Działanie mesalazyny w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej jest przedmiotem kontrowersji. W	Mesalazyna stosowana w chorobie uchyłkowej <u>powinna</u> być finansowana ze środków

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	nasilony proces zapalny w ścianie jelit. Taki właśnie proces toczy się w objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej okrężnicy (postać powikłana ropnym zapaleniem wymaga leczenia antybiotykami i/lub leczenia chirurgicznego). Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa występuje u 20-30% osób z uchyłkami okrężnicy. Leczenie mesalazyną jest długotrwałe (min. 6-12 miesięcy). Obok rifaksyminy jest ono wymieniane w wytycznych włoskich (UEG Journal 2014;2:413-442) i polskich (Gastroenterologia Kliniczna 2015;7:1-19**).	szczegółności nie udowodniono wpływu tego leku na częstość nawrotów zapalenia uchyłków. W dwóch badaniach 3 fazy (PREVENT 1 i PREVENT 2), opublikowanych w 2014 roku, mesalazyna stosowana w dawkach od 1,2 do 4,8 g/dobę nie zmniejszyła częstości nawrotów zapalenia uchyłków w ciągu 2 lat obserwacji (Raskin i wsp., Gastroenterology 2014;147:793-802*). Mimo tego lek znalazł się w algorytmie postępowania w chorobie uchyłkowej autorów włoskich (Tursi i Danese, Gastroenterology 2014;147:733-736), ponieważ w części badań wykazał korzystny wpływ na nawrotowość i objawy brzuszne (Tursi i wsp., Aliment Pharmacol Ther 2013;28:741-751*; Kruis i wsp. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:680-690)*.	publicznych

*publikacje uwzględnione w ramach przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego opracowania **publikacje włączone w ramach przeglądu wytycznych

Tabela 11. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w ocenianych wskazaniach pozarejestryjnych.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
mikroskopowe zapalenie jelit		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	W przytoczonym powyżej badaniu porównawczym z budezonidem mesalazyna była nieskuteczna.	Mesalazyna jest lekiem bardzo bezpiecznym. Jako pochodna salicylowa hamująca syntezę prostaglandyn może powodować uszkodzenia nerek z ich niewydolnością, która w większości przypadków cofa się po odstawieniu leku.
Uchyłkowa choroba jelit		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Skuteczność kliniczna została opisana w punktach 1 i 2. Z własnej praktyki wynika, że mesalazyna jest pomocna w niepowikłanej chorobie uchyłkowej w celu ograniczenia objawów i zmniejszenia częstości nawrotów choroby.	Mesalazyna jest lekiem bardzo bezpiecznym. Jako pochodna salicylowa hamująca syntezę prostaglandyn może powodować uszkodzenia nerek z ich niewydolnością, która w większości przypadków cofa się po odstawieniu leku.

Tabela 12. Opinie polskich ekspertów dotyczące wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców mesalazyny w ocenianych wskazaniach pozarejestryjnych.

Ekspert	
mikroskopowe zapalenie jelit	
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Finansowanie mesalazyny w tym wskazaniu miałoby niewielki wpływ na budżet szpitalny.
Uchyłkowa choroba jelit	
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Finansowanie mesalazyny ze środków publicznych nie może mieć dużego wpływu na budżet szpitala, ponieważ leczenie tym preparatem, zwykle krótkie, wydaje się niedrogi i dotyczy nielicznych pacjentów. Leczenie mesalazyną jest w głównej mierze procedurą ambulatoryjną.

Tabela 13. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych oraz relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania mesalazyny w ocenianych wskazaniach pozarejestryjnych.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
mikroskopowe zapalenie jelit		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Alternatywnym lekiem mogłaby być Sulfasalazyna, lek bardziej toksyczny wymagający kontrolowania czynności szp. ku. Lekiem pierwszego wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelit jest budezonid.	Stosunek korzyści do ryzyka – przewaga korzyści (opinia własna).
Uchyłkowa choroba jelit		
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Nie ma leków alternatywnych o tym samym mechanizmie działania co mesalazyna. Są tylko preparaty przystosowane do stosowania drogą doustną lub doodbytniczą (w tej chorobie niestosowaną). Wielu chorych jest leczonych rifaksyminą z dobrymi wynikami. Działanie rifaksyminy opiera się prawdopodobnie na wpływie tego leku na bakterie jelitowe.	Korzyści, jakie daje stosowanie mesalazyny, znacznie przewyższają ryzyko działań niepożądanych.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających mesalazynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. Mesalazyna jest dostępna dla pacjentów jest za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 14. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających mesalazynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją	Poziom odpłatności
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., 5909991084011	12.1. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	39,96	41,96	49,53	40,18	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit	ryczałt
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909991084110		64,8	68,04	79,3	79,3			
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990662111		132,65	139,28	150,54	80,36			
Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sas.z.po 2 g granulatu, 5909990855315		133,98	140,68	151,94	80,36			
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., 5909990974375		159,18	167,14	179,7	96,43			
Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990400119		42,12	44,23	51,8	40,18			

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.98.2016 2016.12440.MB z dn. 16.12.2016 r.) dotyczące wydatków na finansowanie mesalazyny ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniach określonych następującymi kodami ICD-10:

- choroba uchyłkowa jelit: K57 – Choroba uchyłkowa jelit, K57.0 – choroba uchyłkowa jelita cienkiego z przedziurawieniem i ropniem; K57.1 – Choroba uchyłkowa jelita cienkiego bez przedziurawienia lub ropnia; K57.2 – Choroba uchyłkowa jelita grubego z przedziurawieniem i ropniem, K57.3 – Choroba uchyłkowa jelita grubego bez przedziurawienia lub ropnia; K57.4 – Choroba uchyłkowa jelita cienkiego i grubego z przedziurawieniem i ropniem, K57.5 – Choroba uchyłkowa jelita cienkiego i grubego bez przedziurawienia lub ropnia, K57.8 – Choroba uchyłkowa jelita, części nieokreślonej, z przedziurawieniem i ropniem; K57.9 – Choroba uchyłkowa jelita, części nieokreślonej, bez przedziurawienia i ropnia.

- mikroskopowe zapalenie jelit: K52.8 – Inne określone niezakaźne zapalenie żołądkowo-jelitowe i jelita grubego.

Uwaga analityka: kody ICD-10 wyselekcjonowano na podstawie klasyfikacji ICD-10 Version: 2016, dostępnej na stronie WHO: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/K50-K52>

Choroba uchyłkowa jelit: zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, mesalazyna we wskazaniu określonym kodem ICD-10: K57 – Choroba uchyłkowa jelit była stosowana odpowiednio przez [redacted] pacjentów w 2015 i 2016 r. Koszty refundacji mesalazyny wynosiły ok. [redacted] w 2015 r. oraz [redacted] w 2016 r.

Mikroskopowe zapalenie jelit: Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, mesalazyna we wskazaniu określonym kodem K52.8 – Inne określone niezakaźne zapalenie żołądkowo-jelitowe i jelita grubego była stosowana przez [redacted] pacjentów w 2015 i 2016 r. Koszty refundacji mesalazyny wynosiły ok. [redacted] zł w 2015 r. oraz [redacted] zł w 2016 r.

Szczegółowe koszty refundacji przedmiotowych produktów leczniczych zawierających substancję czynną mesalazyna w latach 2014–2016 zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) stosujących substancję czynną mesalazyna oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej u pacjentów w rozpoznaniach określonych kodami K57, K57.0, K57, K57.2, K57.3, K57.4, K57.5, K57.8, K57.9, K.58.2 w latach 2014-2016.

	2014		2015		2016	
	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji
Mikroskopowe zapalenie jelit						
K52 – INNE NIEZAKAŹNE ZAPALENIE ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE I JELITA GRUBEGO	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K52.8 – INNE OKREŚLONE NIEZAKAŹNE ZAPALENIE ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE I JELITA GRUBEGO	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Choroba uchyłkowa						
K57 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELIT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.0 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.1 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO BEZ PRZEDZIURAWIENIA LUB ROPNIA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.2 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA GRUBEGO Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.3 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA GRUBEGO BEZ PRZEDZIURAWIENIA LUB ROPNIA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.4 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO I GRUBEGO Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.5 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO I GRUBEGO BEZ PRZEDZIURAWIENIA LUB ROPNIA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.8 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA, CZĘŚCI NIEOKREŚLONEJ, Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K57.9 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA, CZĘŚCI NIEOKREŚLONEJ, BEZ PRZEDZIURAWIENIA I ROPNIA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suma końcowa (choroba uchyłkowa jelita)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 16. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną mesalazyna oraz koszty jej finansowania (w podziale produkty lecznicze) w rozpoznaniach określonych kodami K57, K57.0, K57, K57.2, K57.3, K57.4, K57.5, K57.8, K57.9, K.58.2 w latach 2014-2016.

	2014		2015		2016	
	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji

	2014		2015		2016	
	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji
K52.8 – INNE OKREŚLONE NIEZAKAŻNE ZAPALENIE ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE I JELITA GRUBEGO						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						
K57 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELIT						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						
K57.0 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						
K57.1 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO BEZ PRZEDZIURAWIENIA LUB ROPNIA						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						
K57.2 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA GRUBEGO Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909991084011						
5909991084110						
K57.3 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA GRUBEGO BEZ PRZEDZIURAWIENIA LUB ROPNIA						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						
K57.4 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO I GRUBEGO Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM						
5909990400119						
5909990855315						
5909991084011						
5909991084110						
K57.5 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA CIENKIEGO I GRUBEGO BEZ PRZEDZIURAWIENIA LUB ROPNIA						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						

	2014		2015		2016	
	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji	Suma z liczba pacjentów	Suma z kwota refundacji
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						
K57.8 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA, CZĘŚCI NIEOKREŚLONEJ, Z PRZEDZIURAWIENIEM I ROPNIEM						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909991084011						
5909991084110						
K57.9 – CHOROBA UCHYŁKOWA JELITA, CZĘŚCI NIEOKREŚLONEJ, BEZ PRZEDZIURAWIENIA I ROPNIA						
5909990400119						
5909990662111						
5909990855315						
5909990974375						
5909991084011						
5909991084110						

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej mesalazyna w następujących wskazaniach: mikroskopowe zapalenie jelit, uchyłkowa choroba jelit.

Mesalazyna w ocenianych wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji, raporty nr: AOTM-RK-434-8/2014 „Budezonid, mesalazyna, tioguanina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna); uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna); choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina); wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina), Warszawa, styczeń 2015 r.; AOTM-OT-434-5/2013, Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit, Warszawa, 27 września 2013 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Problem zdrowotny

Mikroskopowe zapalenie jelit jest chorobą o nieznannej etiologii odznaczającą się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych, do których należą zapalenie kolagenowe i limfocytowe. Obecna epidemiologia w Polsce nie została w literaturze określona, jednak polscy eksperci kliniczni szacują chorobowość na 20 tysięcy osób w kraju. Podstawą rozpoznania jest obraz histologiczny, gdyż rutynowe badania laboratoryjne oraz badania radiologiczne jelita cienkiego i grubego nie wykazują zmian.

Uchylki jelita grubego przebiegają najczęściej bez żadnych objawów i są wykrywane przypadkowo podczas badań diagnostycznych wykonywanych z innego wskazania. Tylko w 20-30% przypadków występują objawy, do których najczęściej należą ból w lewym dolnym kwadrancie brzucha i zmiana rytmu wypróżnień. Uchylki pojawiają się najczęściej w 5. lub późniejszej dekadzie życia i należą do najczęstszych chorób u ludzi – mogą dotyczyć aż 1/3 populacji po 60 r.ż. Choroba ta jest znacznie częstsza u osób starszych. Jedynie 2-5% przypadków dotyczy osób poniżej 40 r.ż. O rozpoznaniu decydują wyniki badań obrazowych (kontrastowy wlew odbytniczy, TK lub kolonoskopia).

Oceniana technologia medyczna

Mesalazyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit, ATC: A 07 EC

Farmakologiczne działania mesalazyny *in vitro* i *in vivo* polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Mechanizm działania mesalazyny nie został dotychczas określony.

Technologia alternatywna

Mikroskopowe zapalenie jelit: zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką „alternatywnym lekiem dla mesalazyny mogłaby być sulfasalazyna, lek bardziej toksyczny wymagający kontrolowania czynności szpiku. Lekiem pierwszego wyboru w mikroskopowym zapaleniu jelit jest budezonid”.

Wśród leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu, zgodnie z informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej, budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszoliniowe limfocytowego i kolagenowego zapalenia jelita grubego w celu osiągnięcia remisji choroby. Ponadto, mikroskopowe zapalenie jelit może być leczone przy pomocy: pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna lub mesalazyna), antybiotykoterapii, która została jednak w literaturze określona jako tylko częściowo skuteczna; cholestyraminy, która u niektórych chorych może zadziałać przeciwbiegunkowo, oraz loperamidu, który hamuje biegunkę, jeśli podawany jest w większych dawkach.

Uchyłkowa choroba jelit: zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką „nie ma leków alternatywnych o tym samym mechanizmie działania co mesalazyna. Są tylko preparaty przystosowane do stosowania drogą doustną lub doodbytniczą (w tej chorobie niestosowaną)”.

Zgodnie z informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej, leczenie różnicuje się w zależności od stadium i stopnia zaawansowania choroby uchyłkowej. Postać bezobjawowa nie wymaga leczenia. Niepowikłaną objawową chorobę uchyłkową jelit leczy się ambulatoryjnie. Zaleca się wówczas zastosowanie diety bogatej w błonnik oraz dodatkowo stosowanie niewchłanianego antybiotyku (rifaksyminy), który powoduje poprawę objawową i zmniejszenie częstości powikłań. W praktyce klinicznej stosuje się również leki rozkurczowe i przeciwcholinergiczne. Zapalenie uchyłków jelita grubego o ciężkim przebiegu wymaga leczenia szpitalnego. Zwykle konieczne są ścisła dieta, dożylna nawadnianie, leki przeciwbólowe oraz dożylna antybiotykoterapia.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Mikroskopowe zapalenie jelit

W ramach procesu wyszukiwania i selekcji dowodów naukowych, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono jeden przegląd systematyczny (Pardi 2016), w którym oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego (w tym zapalenia kolagenowego i zapalenia limfocytowego). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono 2 opisy przypadków raportujące występowanie zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu mesalazyny (Moeser 2015, Wada 2016).

Pardi 2016

Skuteczność stosowania mesalazyny w celu indukcji remisji choroby oceniano w ramach następujących porównań:

Mesalazyna vs budezonid, mesalazyna vs. brak leczenia (placebo)

Do przeglądu włączono 1 wielośrodkowe RCT (Miehlke 2014), w którym oceniano skuteczność mesalazyny (3g/dobę, n=25) vs budezonid (99mg/dobę, n=30) vs placebo (n=37) w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. Jakość dowodów została oceniona na umiarkowaną.

Odnotowano następujące wyniki:

- i.s. różnice na korzyść budezonidu względem mesalazyny w ocenie uzyskania odpowiedzi klinicznej oraz odpowiedzi histologicznej. Nie wykazano znamiennych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych. U 3 pacjentów w grupie mesalazyny raportowano wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych dla budezonidu.

- brak różnic i.s. w ocenie mesalazyny vs placebo w zakresie uzyskania odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi histologicznej i częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Mesalazyna vs mesalazyna + cholestyramina

Do przeglądu włączono 1 RCT (Calabrese 2007), w którym oceniano skuteczność mesalazyny vs mesalazyny + cholestyraminy u 41 pacjentów z zapaleniem limfocytowym i 23 z zapaleniem kolagenowym jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Jakość badania została oceniona na niską. Odnotowano następujące wyniki:

- brak różnic istotnych statystycznie w zakresie uzyskania odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi histologicznej i częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Mesalazyna vs beklometazon

Odnaleziono 1 RCT (Latella 2010), w którym oceniano skuteczność mesalazyny (2,4 mg/dobę) vs beklometazonu (5mg/dobę, 10mg/dobę) w leczeniu zapalenia limfocytowego jelita grubego. Okres obserwacji wyniósł 8 tyg. Jakość dowodów została oceniona na bardzo niską. Odnotowano następujące wyniki:

- brak różnic istotnych statystycznie w zakresie uzyskania odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi histologicznej. Nie raportowano wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w żadnej z badanych grup.

Choroba uchyłkowa jelit

W ramach procesu wyszukiwania i selekcji dowodów naukowych, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne (Picchio 2016, Strate 2016), w których oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w zapobieganiu rozwojowi zapalenia uchyłków.

Picchio 2016

Do przeglądu włączono 6 badań RCT (1021 pacjentów; 526 leczono mesalazyną, 495 placebo lub inną terapią), w których oceniano skuteczność mesalazyny w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego oraz w profilaktyce występowania zapalenia uchyłków. Oceniany w badaniach stopień redukcji nasilenia objawów był zawsze wyższy dla mesalazyny względem innych technologii medycznych, niemniej istotność statystyczną uzyskano w zakresie oceny bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR, ang. absolute risk reduction) oraz liczby pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (NNT, ang. number needed to treat) dla porównania mesalazyna vs placebo, diety wysokobłonnikowej i niskich dawek rifaksyminy. Ogółem, redukcję nasilenia objawów w leczeniu objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego osiągnęło 440/525 (83,6%) pacjentów leczonych mesalazyną względem 58/111 (52,3%) otrzymujących placebo. W zakresie oceny skuteczności mesalazyny w profilaktyce pierwszorzędowej, rozwój zapalenia uchyłków jelita odnotowano u 4/382 (1,1%) pacjentów leczonych mesalazyną względem 6/50 (12,0%) z grupy placebo.

Strate 2015

Do przeglądu włączono 6 badań oceniających skuteczność mesalazyny vs placebo w populacji pacjentów, u których stwierdzono ostre niepowikłane zapalenie uchyłków jelita w ciągu ostatnich 6-24 miesięcy. Nie odnotowano znamiennych różnic między mesalazyną vs placebo w ocenie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zapobiegania nawrotom oraz występowania bólu brzucha.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Choroba uchyłkowa jelit: zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, mesalazyna we wskazaniu określonym kodem ICD-10: K57 – Choroba uchyłkowa jelit była stosowana odpowiednio przez 7 050 i 6 139 pacjentów w 2015 i 2016 r. Koszty refundacji mesalazyny wynosiły ok. 2 597 155 zł w 2015 r. oraz 1 800 593 zł w 2016 r.

Mikroskopowe zapalenie jelit: Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, mesalazyna we wskazaniu określonym kodem K52.8 – Inne określone niezakaźne zapalenie żołądkowo-jelitowe i jelita grubego była stosowana przez 1 594 i 1 355 pacjentów w 2015 i 2016 r. Koszty refundacji mesalazyny wynosiły ok. 738 451,69 zł w 2015 r. oraz 485 657,01 zł w 2016 r.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych.

Mikroskopowe zapalenie jelit: w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 2 opracowania wytycznych dotyczących leczenia mikroskopowego zapalenia jelit. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American Gastroenterological Association, AGA 2016) wskazują, się podanie mesalazyny zalecane jest warunkowo, jako potencjalna druga linia leczenia u pacjentów z objawowym mikroskopowym zapaleniem jelita, u których podanie budesonidu jest niemożliwe (w przypadku występowania przeciwwskazań stosowania budesonidu, braku i słabej odpowiedzi na leczenie budesonidem). Zalecenia określono jako warunkowe ze względu na niepewności w zakresie oceny stosunku ryzyka do korzyści zdrowotnych. Natomiast wytyczne Hiszpańskiej Grupy ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (Spanish Microscopic Colitis Group, GECCM 2015) wskazują, iż mesalazyna nie jest zalecana w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (jakość dowodów umiarkowana; siła rekomendacji: silna) oraz na brak wystarczających dowodów, aby móc zalecić stosowanie mesalazyny w zapaleniu kolagenowym jelita grubego w celu uzyskania

remisji choroby (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba). Budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszoliniowe limfocytowego i kolagenowego zapalenia jelita grubego w celu osiągnięcia remisji choroby.

Uchyłkowa choroba jelit: w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania wytycznych dotyczących choroby uchyłkowej jelit (PTG 2016, Tursi 2016, SICCR 2015, AGA 2015). Wytyczne wymieniają mesalazynę w zakresie terapii stosowanych w niepowikłanej, objawowej chorobie uchyłkowej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (PTG 2016) wskazują, iż mesalazyna wpływa na redukcję nasilenia nawrotowego bólu. Niemniej dane dotyczące skuteczności stosowania mesalazyny w zakresie leczenia i zapobiegania nawrotom innych objawów niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej nie są spójne. W dwóch odnalezionych opracowaniach (Tursi 2016, Consensus Statements From the 2nd International Symposium on Diverticular Disease, SICCR 2015, Italian Society of Colon and Rectal Surgery) wskazuje się na potencjalną skuteczność mesalazyny w redukcji nasilenia objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej. Wszystkie analizowane wytyczne wskazują, iż mesalazyna nie jest zalecana w prewencji nawrotów ostrego zapalenia uchyłków, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność.

6. Źródła

- AGA 2015** Stollman N: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. *Gastroenterology* 2015; 149(7):1944-1949
- AGA 2016** G. C. Nguyen, American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis, *Gastroenterology*, 150 (2016) 242-246
- GECCM 2016** F. Fernandez-Banares, M. J. Casanova, Y. Arguedas, B. Beltran, D. Busquets, J. M. Fernandez, L. Fernandez-Salazar, E. Garcia-Planella, D. Guagnozzi, A. J. Lucendo, N. Mancenido, I. Marin-Jimenez, M. Montoro, M. Piqueras, V. Robles, A. Ruiz-Cerulla, and J. P. Gisbert, Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 43 (2016) 400-426.
- Interna Szczeklika 2015** P. Gajewski, *Interna Szczeklika 2015, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna.*
- Miehlke 2014** Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:1222-1230.e2.
- Moeser 2015** Moeser A et al., Lung disease and ulcerative colitis-Mesalazine-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease?, *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 53 (2015) 1091-1098.
- Morris 2014** Morris AM: Sigmoid diverticulitis: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2014; 311(3):287-297.
- Pardi 2016** Pardi DS, Tremaine WJ, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association institute technical review on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016;150:247-274.
- ChPL Asamax 250, 500** Charakterystyka Produktu Leczniczego ASAMAX 250, ASAMAX 500, tabletki dojelitowe
- ChPL Pentasa 500** Charakterystyka Produktu Leczniczego PENTASA, 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
- ChPL Salofalk 500** Charakterystyka Produktu Leczniczego SALOFALK, 500 mg, tabletki dojelitowe
- Picchio 2016** Picchio M, Elisei W, Brandimarte G, Di Mario F, Malfertheiner P, Scarpignato C, Tursi A. Mesalazine for the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon and for Primary Prevention of Diverticulitis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Oct;50 Suppl 1:S64-9.
- PTG 2015** Pietrzak A. et al., Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis (2015), *Polish Journal of Surgery. Volume 87, Issue 4, Pages 203-220*
- Raskin 2014** Raskin J.B., Kamm M.A., Jamal M.M. i wsp.: Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*, 2014; 147: 793-802
- SICCR 2015** Binda GA: Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Techniques in Coloproctology* 2015; 19(10):615-626
- Strate 2015** Strate, Lisa L. et al., American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Acute Diverticulitis, *Gastroenterology*, Volume 149, Issue 7, 1950 - 1976.e12
- Tursi 2016** Tursi A: Predictive value of the Diverticular Inflammation and Complication Assessment (DICA) endoscopic classification on the outcome of diverticular disease of the colon: An international study. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4(4):604-613
- Tursi 2016a** Tursi A: Management of patients with diverticulosis and diverticular disease: consensus statements from the 2nd international symposium on diverticular disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016; 50(pp S101-S107):2016
- Wada 2016** S. Wada, Mesalazine allergy in a boy with ulcerative colitis: clinical usefulness of mucosal biopsy criteria, *Clinical Journal of Gastroenterology*, 9 (2016) 302-305.

7. Załączniki

7.1. Poprzednie opracowania Agencji

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację następujących dokumentów:

- Budezonid, mesalazyna, tioguanina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: mikroskopowe zapalenie jelita (budezonid, mesalazyna); uchyłkowa choroba jelit (mesalazyna); choroba Leśniowskiego-Crohna w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina); wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przypadku gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami jest niemożliwa (tioguanina), Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-RK-434-8/2014, Warszawa, styczeń 2015 r.
- Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit, Raport Nr AOTM-OT-434-5/2013, Warszawa, 27 września 2013 r.

7.2. Strategie wyszukiwania Agencji

7.2.1. Mikroskopowe zapalenie jelit

MEDLINE 9.12.2016

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
#18	Search (((((((Colitis, Microscopic[MeSHTerms]) OR microscopic colitis OR ((microscopic) AND colitis)))) OR (((Colitis, Collagenous"[Mesh]) OR collagenous colitis OR ((collagenous) AND colitis))) OR (((Colitis, Lymphocytic"[Mesh]) OR lymphocytic colitis OR ((lymphocytic) AND colitis))) AND (((("Mesalamine"[Mesh]) OR mesalazine) OR mesalazin*) OR ((meta-AminosalicylicAcidor meta AminosalicylicAcidorMesalazineor 5-Aminosalicylic Acidor 5 AminosalicylicAcidor m-AminosalicylicAcidor m AminosalicylicAcid))) OR ((FivasaorNorgine Brand of MesalamineorMesalamineMonosodium Salt orMonosodium Salt, MesalamineorMesasolorGlaxoSmithKline Brand of Mesalamineor Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Novo5 ASA orNovopharm Brand of MesalamineorPentasaorFerring Brand of MesalamineorYamanouchi Brand of MesalamineorAllphar Brand of MesalamineorRowasaor Solvay Brand of Mesalamineor 5-Aminosalicylate or 5 AminosalicylateorAsacolor Procter and Gamble Brand of Mesalamineor Byk Brand of MesalamineorAsacolonorCelltech Brand of MesalamineorAscolitinorSanofiSynthelabo Brand of MesalamineorHenning Berlin Brand of MesalamineorCanasaorAxcan Brand of MesalamineorSalofalkorFarmasa Brand of MesalamineorProvalis Brand of Mesalamine or Antigen Brand of MesalamineorFalk Brand of MesalamineorClaversalorSmithKline Brand of MesalamineorMerckle Brand of MesalamineorLixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamineor Schering Plough Brand of MesalamineorMesalamineHydrochlorideorHydrochloride, Mesalamine)))) Filters: Publicationdate from 2014/12/01	12
#17	Search (((((((Colitis, Microscopic[MeSHTerms]) OR microscopic colitis OR ((microscopic) AND colitis)))) OR (((Colitis, Collagenous"[Mesh]) OR collagenous colitis OR ((collagenous) AND colitis))) OR (((Colitis, Lymphocytic"[Mesh]) OR lymphocytic colitis OR ((lymphocytic) AND colitis))) AND (((("Mesalamine"[Mesh]) OR mesalazine) OR mesalazin*) OR ((meta-AminosalicylicAcidor meta AminosalicylicAcidorMesalazineor 5-Aminosalicylic Acidor 5 AminosalicylicAcidor m-AminosalicylicAcidor m AminosalicylicAcid))) OR ((FivasaorNorgine Brand of MesalamineorMesalamineMonosodium Salt orMonosodium Salt, MesalamineorMesasolorGlaxoSmithKline Brand of Mesalamineor Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Novo5 ASA or Novopharm Brand of Mesalamine or Pentasa or Ferring Brand of MesalamineorYamanouchi Brand of Mesalamine or Allphar Brand of Mesalamine or Rowasaor Solvay Brand of Mesalamineor 5-Aminosalicylate or 5 AminosalicylateorAsacolor Procter and Gamble Brand of Mesalamineor Byk Brand of MesalamineorAsacolonorCelltech Brand of MesalamineorAscolitinorSanofiSynthelabo Brand of MesalamineorHenning Berlin Brand of Mesalamine or CanasaorAxcan Brand of Mesalamine or Salofalk or Farmasa Brand of MesalamineorProvalis Brand of MesalamineorAntigen Brand of Mesalamine or Falk Brand of Mesalamine or ClaversalorSmithKline Brand of Mesalamine or Merckle Brand of Mesalamineor Lixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamineor Schering Plough Brand of Mesalamine or Mesalamine Hydrochloride or Hydrochloride, Mesalamine))))	135
#16	Search (((("Mesalamine"[Mesh]) OR mesalazine) OR mesalazin*) OR ((meta-AminosalicylicAcidor meta AminosalicylicAcidorMesalazineor 5-Aminosalicylic Acidor 5 AminosalicylicAcidor m-AminosalicylicAcidor m AminosalicylicAcid))) OR ((FivasaorNorgine Brand of MesalamineorMesalamineMonosodium Salt orMonosodium Salt, MesalamineorMesasolorGlaxoSmithKline Brand of Mesalamineor Novo-5 ASA or	4432

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
	Novo 5 ASA or Novo5 ASA orNovopharm Brand of MesalamineorPentasaorFerring Brand of MesalamineorYamanouchi Brand of MesalamineorAllphar Brand of MesalamineorRowasaor Solvay Brand of Mesalamineor 5-Aminosalicylate or 5 AminosalicylateorAsacol Procter and Gamble Brand of Mesalamineor Byk Brand of MesalamineorAsacolonorCelltech Brand of MesalamineorAscolitinorSanofiSynthelabo Brand of MesalamineorHenning Berlin Brand of MesalamineorCanasaorAxcan Brand of MesalamineorSalofalkorFarmasa Brand of MesalamineorProvalis Brand of MesalamineorAntigen Brand of MesalamineorFalk Brand of MesalamineorClaversalorSmithKline Brand of MesalamineorMerckle Brand of MesalamineorLixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamineor Schering Plough Brand of MesalamineorMesalamineHydrochlorideorHydrochloride, Mesalamine)))	
#15	Search ((((((Colitis, Microscopic[MeSHTerms]) OR microscopic colitis) OR ((microscopic) AND colitis)))) OR (((("Colitis, Collagenous"[Mesh]) OR collagenous colitis) OR ((collagenous) AND colitis))) OR (((("Colitis, Lymphocytic"[Mesh]) OR lymphocytic colitis) OR ((lymphocytic) AND colitis)))	6003
#14	Search (("Colitis, Lymphocytic"[Mesh]) OR lymphocytic colitis) OR ((lymphocytic) AND colitis)	4404
#13	Search (lymphocytic) AND colitis	4404
#6	Search colitis	64719
#12	Search lymphocytic	569619
#11	Search lymphocytic colitis	691
#10	Search "Colitis, Lymphocytic"[Mesh]	153
#8	Search (("Colitis, Collagenous"[Mesh]) OR collagenous colitis) OR ((collagenous) AND colitis)	975
#7	Search (collagenous) AND colitis	975
#5	Search collagenous	9127
#4	Search collagenous colitis	975
#3	Search "Colitis, Collagenous"[Mesh]	252
#1	Search (((Colitis, Microscopic[MeSHTerms]) OR microscopic colitis) OR ((microscopic) AND colitis))	1682

EMBASE 9.12.2016

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
1	expmesalazine/	14829
2	2 hydroxy 5 aminobenzoic acid.af.	0
3	5 amino 2 hydroxybenzoic acid.af.	15
4	5 aminosalicylate.af.	334
5	5 aminosalicylic acid.af.	2058
6	5-asa 400.af.	0
7	apriso.af.	56
8	asacol.af.	1055
9	asacolitin.af.	24
10	asacolon.af.	2
11	asalit.af.	4
12	azalan.af.	11
13	canasa.af.	55
14	claversal.af.	300
15	colitofalk.af.	11
16	delzicol.af.	12
17	fisalamine.af.	0
18	fiv-asa.af.	0
19	fivasa.af.	5

20	kenzomyl.af.	0
21	lialda.af.	145
22	lixacol.af.	5
23	mesacol.af.	18
24	mesalamine.af.	1774
25	mesalin.af.	1
26	mesasal.af.	98
27	mesavance.af.	4
28	mesavant.af.	10
29	mesren.af.	24
30	meta aminosalicylic acid.af.	0
31	mezavant.af.	98
32	mesalazine.af.	14929
33	mesalamine.af.	1774
34	pentasa.af.	1069
35	quintasa.af.	3
36	rowasa.af.	206
37	salisofar.af.	2
38	salofalk.af.	548
39	sfrowasa.af.	0
40	spd 476.af.	32
41	spd476.af.	13
42	m-Aminosalicylic Acid.af.	0
43	5-Aminosalicylic Acid.af.	2058
44	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	15201
45	expmicroscopic colitis/	959
46	microscopic colitis.af.	1270
47	"microscopi*".af.	154053
48	"coliti*".af.	95902
49	expcollagenous colitis/	1133
50	collagenous colitis.mp. [mp=title, abstract, headingword, drug trade name, originaltitle, devicemanufacturer, drugmanufacturer, device trade name, keyword, floatingsubheading]	1412
51	collagenous colitis.af.	1412
52	"collageno*".af.	11422
53	"coliti*".af.	95902
54	52 and 53	1492
55	47 and 48	2764
56	45 or 46 or 55	2764
57	50 or 51 or 54	1492
58	explymphocytic colitis/	730
59	lymphocytic colitis.af.	895
60	"lymphocyt*".af.	768709
61	"coliti*".af.	95902
62	60 and 61	11590
63	58 or 59 or 62	11590
64	56 or 57 or 63	14094
65	44 and 64	977
66	limit 65 to yr="2014 -Current"	213

Cochrane 9.12.2016

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSHdescriptor: [Mesalamine] explodealltrees	432
#2	"mesalamine" (Word variationshavebeensearched)	562
#3	mesalazine (Word variationshavebeensearched)	609
#4	#1 or #2 or #3	875
#5	MeSHdescriptor: [Colitis, Microscopic] explodealltrees	22
#6	microscopic colitis (Word variationshavebeensearched)	54
#7	microscopic (Word variationshavebeensearched)	1666
#8	colitis (Word variationshavebeensearched)	3098
#9	#7 and #8	54
#10	#5 or #6 or #9	66
#11	MeSHdescriptor: [Colitis, Collagenous] explodealltrees	15
#12	"collagenous colitis" (Word variationshavebeensearched)	35
#13	collagenous (Word variationshavebeensearched)	76
#14	#13 and #8	40
#15	#11 or #12 or #14	40
#16	MeSHdescriptor: [Colitis, Lymphocytic] explodealltrees	3
#17	lymphocytic colitis (Word variationshavebeensearched)	32
#18	"lymphocytic" (Word variationshavebeensearched)	1472
#19	#18 and #8	32
#20	#16 or #17 or #19	32
#21	#10 or #15 or #20	101
#22	#4 and #21 PublicationYear from 2014	8

7.2.2. Uchyłkowa choroba jelit

MEDLINE 28.11.2016

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
	Search (((((((("Mesalamine"[Mesh]) OR mesalazine) OR mesalazin*) OR ((meta-Aminosalicylic Acidor meta Aminosalicylic Acidor Mesalazine or 5-Aminosalicylic Acidor 5 Aminosalicylic Acidor m-Aminosalicylic Acidor m Aminosalicylic Acid)))) OR ((Fivasa or Norgine Brand of Mesalamine or Mesalamine Monosodium Salt or Monosodium Salt, Mesalamine or Mesasalor GlaxoSmithKline Brand of Mesalamine or Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Novo5 ASA or Novopharm Brand of Mesalamine or Pentasa or Ferring Brand of Mesalamine or Yamanouchi Brand of Mesalamine or Allphar Brand of Mesalamine or Rowasa or Solvay Brand of Mesalamine or 5-Aminosalicylate or 5 Aminosalicylate or Asacol or Procter and Gamble Brand of Mesalamine or Byk Brand of Mesalamine or Asacol or Celltech Brand of Mesalamine or Ascolitin or SanofiSynthelabo Brand of Mesalamine or Henning Berlin Brand of Mesalamine or Canasa or Axcan Brand of Mesalamine or Salofalk or Farmasa Brand of Mesalamine or Provalis Brand of Mesalamine or Antigen Brand of Mesalamine or Falk Brand of Mesalamine or Claversal or SmithKline Brand of Mesalamine or Merckle Brand of Mesalamine or Lixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamine or Schering Plough Brand of Mesalamine or Mesalamine Hydrochloride or Hydrochloride, Mesalamine)))) AND (((((((diverticulosis[MeSHTerms]) OR diverticulosis, colonic[MeSHTerms]) OR Diverticulosis, Small Intestinal[MeSHTerms]) OR Colonic Diverticulosis) OR ((Coloni*) AND Diverticulos*)) OR (((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis)) OR (((Intestine, Small[MeSHTerms]) OR ((Intestin*) AND small))) AND (((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis)))) Filters: Publication date from 2014/12/01	41
#34	Search (((((((("Mesalamine"[Mesh]) OR mesalazine) OR mesalazin*) OR ((meta-Aminosalicylic Acidor meta Aminosalicylic Acidor Mesalazine or 5-Aminosalicylic Acidor 5 Aminosalicylic Acidor m-Aminosalicylic Acidor m Aminosalicylic Acid)))) OR ((Fivasa or Norgine Brand of Mesalamine or Mesalamine Monosodium Salt or Monosodium Salt, Mesalamine or Mesasalor GlaxoSmithKline	137

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
	Brand of Mesalamine or Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Novo5 ASA or Novopharm Brand of Mesalamine or Pentasa or Ferring Brand of Mesalamine or Yamanouchi Brand of Mesalamine or Allphar Brand of Mesalamine or Rowasa or Solvay Brand of Mesalamine or 5-Aminosalicylate or 5 Aminosalicilate or Asacol or Procter and Gamble Brand of Mesalamine or Byk Brand of Mesalamine or Asacol or Celltech Brand of Mesalamine or Ascolitin or SanofiSynthelabo Brand of Mesalamine or Henning Berlin Brand of Mesalamine or Canasa or Axcan Brand of Mesalamine or Salofalk or Farmasa Brand of Mesalamine or Provalis Brand of Mesalamine or Antigen Brand of Mesalamine or Falk Brand of Mesalamine or Claversal or SmithKline Brand of Mesalamine or Merckle Brand of Mesalamine or Lixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamine or Schering Plough Brand of Mesalamine or Mesalamine Hydrochloride or Hydrochloride, Mesalamine)))) AND ((((((diverticulosis[MeSHTerms]) OR diverticulosis, colonic[MeSHTerms]) OR Diverticulosis, Small Intestinal[MeSHTerms]) OR Colonic Diverticulosis) OR ((Coloni*) AND Diverticulos*)) OR ((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis)) OR (((Intestine, Small[MeSHTerms]) OR ((Intestin*) AND small))) AND ((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis))))	
#28	Search ((((((diverticulosis[MeSHTerms]) OR diverticulosis, colonic[MeSHTerms]) OR Diverticulosis, Small Intestinal[MeSHTerms]) OR Colonic Diverticulosis) OR ((Coloni*) AND Diverticulos*)) OR ((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis)) OR (((Intestine, Small[MeSHTerms]) OR ((Intestin*) AND small))) AND ((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis))	28710
#27	Search (((Intestine, Small[MeSHTerms]) OR ((Intestin*) AND small))) AND ((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis)	5865
#26	Search (Intestine, Small[MeSHTerms]) OR ((Intestin*) AND small)	200291
#25	Search (Intestin*) AND small	114560
#24	Search small	1223708
#23	Search Intestin*	446999
#22	Search Intestine, Small[MeSHTerms]	151689
#21	Search ((((((diverticle) OR diverticula) OR diverticular disease) OR diverticulum[MeSHTerms]) OR Diverticul*) OR Diverticulos*) OR diverticulosis	28710
#20	Search diverticulosis	20929
#12	Search Diverticulos*	3542
#18	Search Diverticul*	28681
#17	Search diverticulum[MeSHTerms]	16551
#16	Search diverticular disease	21505
#15	Search diverticula	21307
#14	Search diverticle	58
#13	Search (Coloni*) AND Diverticulos*	1410
#11	Search Coloni*	249161
#10	Search Colonic Diverticulosis	4245
#9	Search Diverticulosis, Small Intestinal[MeSHTerms]	4964
#8	Search diverticulosis, colonic[MeSHTerms]	3667
#7	Search diverticulosis[MeSHTerms]	16551
#6	Search (((("Mesalamine"[Mesh]) OR mesalazine) OR mesalazin*) OR ((meta-AminosalicylicAcid or meta AminosalicylicAcid or Mesalazine or 5-Aminosalicylic Acid or 5 AminosalicylicAcid or m-AminosalicylicAcid or m AminosalicylicAcid))) OR ((Fivasa or Norgine Brand of Mesalamine or Mesalamine Monosodium Salt or Monosodium Salt, Mesalamine or Mesalazine GlaxoSmithKline Brand of Mesalamine or Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Novo5 ASA or Novopharm Brand of Mesalamine or Pentasa or Ferring Brand of	4424

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
	MesalamineorYamanouchi Brand of MesalamineorAllphar Brand of MesalamineorRowasaor Solvay Brand of Mesalamineor 5-Aminosalicylate or 5 AminosalicylateorAsacolor Procter and Gamble Brand of Mesalamineor Byk Brand of MesalamineorAsacolonorCelltech Brand of MesalamineorAscolitinorSanofiSynthelabo Brand of MesalamineorHenning Berlin Brand of MesalamineorCanasaorAxcan Brand of MesalamineorSalofalkorFarmasa Brand of MesalamineorProvalis Brand of MesalamineorAntigen Brand of MesalamineorFalk Brand of MesalamineorClaversalorSmithKline Brand of MesalamineorMerckle Brand of MesalamineorLixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamineor Schering Plough Brand of MesalamineorMesalamineHydrochlorideorHydrochloride, Mesalamine))	
#5	Search (FivasaorNorgine Brand of MesalamineorMesalamineMonosodium Salt orMonosodium Salt, MesalamineorMesasalorGlaxoSmithKline Brand of Mesalamineor Novo-5 ASA or Novo 5 ASA or Novo5 ASA orNovopharm Brand of MesalamineorPentasaorFerring Brand of MesalamineorYamanouchi Brand of MesalamineorAllphar Brand of MesalamineorRowasaor Solvay Brand of Mesalamineor 5-Aminosalicylate or 5 AminosalicylateorAsacolor Procter and Gamble Brand of Mesalamineor Byk Brand of MesalamineorAsacolonorCelltech Brand of MesalamineorAscolitinorSanofiSynthelabo Brand of MesalamineorHenning Berlin Brand of MesalamineorCanasaorAxcan Brand of MesalamineorSalofalkorFarmasa Brand of MesalamineorProvalis Brand of MesalamineorAntigen Brand of MesalamineorFalk Brand of MesalamineorClaversalorSmithKline Brand of MesalamineorMerckle Brand of MesalamineorLixacolor Schering-Plough Brand of Mesalamineor Schering Plough Brand of MesalamineorMesalamineHydrochlorideorHydrochloride, Mesalamine)	3443
#4	Search (meta-AminosalicylicAcidor meta AminosalicylicAcidorMesalazineor 5-Aminosalicylic Acidor 5 AminosalicylicAcidor m-AminosalicylicAcidor m AminosalicylicAcid)	4304
#3	Search mesalazin*	1243
#2	Search mesalazine	3752
#1	Search "Mesalamine"[Mesh]	3001

EMBASE 28.11.2016

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
1	Exp mesalazine/	14775
2	2 hydroxy 5 aminobenzoic acid.af.	0
3	5 amino 2 hydroxybenzoic acid.af.	15
4	5 aminosalicylate.af.	334
5	5 aminosalicylic acid.af.	2053
6	5-asa 400.af.	0
7	apriso.af.	56
8	asacol.af.	1054
9	asacolitin.af.	24
10	asacolon.af.	2
11	asalit.af.	4
12	azalan.af.	11
13	canasa.af.	55
14	claversal.af.	300
15	colitofa k.af.	11
16	delzicol.af.	12
17	fisalamine.af.	0
18	fiv-asa.af.	0
19	fivasa.af.	5
20	kenzomyl.af.	0
21	lialda.af.	145
22	lixacol.af.	5

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
23	mesacol.af.	18
24	mesalamine.af.	1770
25	mesalin.af.	1
26	mesasal.af.	98
27	mesavance.af.	4
28	mesavant.af.	10
29	mesren.af.	24
30	meta aminosalicylic acid.af.	0
31	mezavant.af.	98
32	mesalazine.af.	14874
33	mesalamine.af.	1770
34	pentasa.af.	1067
35	quintasa.af.	3
36	rowasa.af.	206
37	salisofar.af.	2
38	salofa k.af.	548
39	sfrowasa.af.	0
40	spd 476.af.	32
41	spd476.af.	13
42	m-Aminosalicylic Acid.af.	0
43	5-Aminosalicylic Acid.af.	2053
44	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	15146
45	exp colon diverticulosis/ orexpdiverticulosis/	19994
46	"colon*".af.	633624
47	"diverticul*".af.	27810
48	46 and 47	10702
49	diverticle.af.	105
50	diverticular disease.af.	3113
51	45 or 48 or 49 or 50	23037
52	diverticulosis.af.	15061
53	51 or 52	23127
54	44 and 53	365
55	limit 54 to yr="2014 -Current"	112

Cochrane 28.11.2016

Nr kwerendy	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees	430
#2	"mesalamine" (Word variations have been searched)	560
#3	"mesalazine" (Word variations have been searched)	602
#4	#1 or #2 or #3	868
#5	MeSH descriptor: [Diverticulum] explode all trees	61
#6	MeSH descriptor: [Diverticulosis, Colonic] explode all trees	93
#7	"diverticulum" (Word variations have been searched)	133
#8	Diverticulosis (Word variations have been searched)	180
#9	colonic	498
#10	#8 and #9	72
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #10	359
#12	#4 and #12	26
#13	#4 and #12 (Publication Year from 2014)	4

7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Uchyłkowa choroba jelit	
Tursi A: New medical strategies for the management of acute diverticulitis. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology 2015; 9(10):1293-1304.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Nespoli L, Lo BG, Uggeri F, Romano F, Nespoli A, Bernasconi DP, Gianotti L: Effect of oral mesalazine on inflammatory response in acute uncomplicated diverticulitis. World J Gastroenterol 2015; 21(27):8366-8372.	Brak wyn ków w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w ocenianym wskazaniu. W badaniu oceniano surogatowe punkty końcowe.
Gargallo Puyuelo CJ: Colonic diverticular disease. Treatment and prevention. Gastroenterologia y Hepatologia 2015; 38(10):590-599.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Kaushik, M., Bhullar, J.S., Bindroo, S. et al. Minimally Invasive Management of Complicated Diverticular Disease: Current Status and Review of Literature, Dig Dis Sci (2016) 61: 663.	Brak wyn ków w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny.
Dai C, Jiang M, Sun MJ: Mesalazine in the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease. J Clin Gastroenterol 2016	Brak dostępu do publikacji.
Razik R: Diverticular Disease: Changing Epidemiology and Management. Drugs and Aging 2015; 32(5):349-360.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Tursi A, Papa A, Danese S: Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(6):664-684	Niesystematyczny przegląd literatury. Atykuł przeglądowy.
Khan MA, Ali B, Lee WM, Howden CW: Mesalazine Does Not Help Prevent Recurrent Acute Colonic Diverticulitis: Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. Am J Gastroenterol 2016; 111(4):579-581.	Publikacja w postaci listu do redakcji.
Tursi A, Picchio M: Mesalazine in preventing acute diverticulitis occurrence: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastrointestin Liver Dis 2016; 25(3):409-411.	Publikacja w postaci listu do redakcji.
Scaioi E et al., Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. Dig Dis Sci. 2016 Mar;61(3):673-83. doi: 10.1007/s10620-015-3925-0. Epub 2015 Oct 12.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Kruse E, Leifeld L: Prevention and Conservative Therapy of Diverticular Disease. Viszeralmedizin 2015; 31(2):103-106.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Pfutzer RH: Management of diverticular disease. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2015; 12(11):629-638.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Jaung R, Robertson J, Vather R, Rowbotham D, Bissett IP: Changes in the approach to acute diverticulitis. ANZ J Surg 2015; 85(10):715-719.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Bugiantella W: Left colon acute diverticulitis: An update on diagnosis, treatment and prevention. International Journal of Surgery 2015; 13(pp 157-164):01.	Niesystematyczny przegląd literatury. Badanie odnalezione w przeglądzie zostały uwzględnione w poprzednich opracowaniach Agencji.
Elisei W: Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. Annals of Gastroenterology 2016; 29(1):24-32.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Bassi R: Preventing recurrence of symptomatic diverticular disease of the colon: Mesalazine with or without Lactobacillus casei: A prospective randomized, open label study. Colorectal Disease 2015; Conference(var.pagings):September.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Festa V: Modifying the clinical history of recurrent diverticulitis: A pragmatic trial with mesalazine (M) or rifaximin (R). Gastroenterology 2015; Conference(var.pagings):S332.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Festa V: Prevention of recurrent diverticulitis: A pragmatic trial with mesalazine (M) vs rifaximin (R). Digestive and Liver Disease 2015; Conference(var.pagings):15. Ref ID: 84	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Barbara G, Cremon C, Barbaro MR, Bellacosa L, Stanghellini V: Treatment of Diverticular Disease With Aminosalicylates: The Evidence. J Clin Gastroenterol 2016; 50 Suppl 1:S60-S63.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Dai C, Jiang M, Sun MJ: Mesalazine in Recurrent Acute Colonic Diverticulitis. Am J Gastroenterol 2016; 111(11):1656-1657.	Publikacja w postaci listu do redakcji.
Vaidya KK, Floch MH: Diverticular disease: paradigm shifts in pathogenesis and treatment. Curr Treat Options Gastroenterol 2015; 13(1):143-155.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.
Feuerstein JD, Falchuk KR: Diverticulosis and Diverticulitis. Mayo Clin Proc 2016; 91(8):1094-1104.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowy.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
De Bastiani R, Sanna G, Fracasso P, D'Urso M, Benedetto E, Tursi A. The Management of Patients With Diverticulosis and Diverticular Disease in Primary Care: An Online Survey Among Italian General Practitioners. J Clin Gastroenterol. 2016 Oct;50 Suppl 1:S89-92. doi:	Brak wyn ków w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w ocenianym wskazaniu.
Mikroskopowe zapalenie jelit	
T. Park, Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease, World Journal of Gastroenterology, 21 (2015) 8903-8911	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
A. O'Toole et al., Optimal management of collagenous colitis: A review, Clinical and Experimental Gastroenterology, 9 (2016) 10.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
A. Cetiz, Myopathy following the treatment of mesalazine: A case report, European Journal of Neurology, Conference (2016) June. Ref ID: 68	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Y. N. Al, Interventions for treating lymphocytic colitis, Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, Conference (2016) 2016	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Okamoto R, Negi M, Tomii S, Eishi Y, Watanabe M. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. Clin J Gastroenterol. 2016 Aug;9(4):169-74. doi: 10.1007/s12328-016-0656-5. Epub 2016 Jun 6.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Fumery M et al., Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. Dig Dis Sci. 2016 Sep 22.	Brak wyn ków w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w ocenianym wskazaniu.
A. Jauregui-Amezaga, S. Vermeire, and K. Geboes. Contemporary methods for the diagnosis and treatment of microscopic colitis, Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 10 (2016) 47-61.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Tong J, et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. 2015 Feb;110(2):265-76; quiz 277. doi: 10.1038/ajg.2014.431. Epub 2015 Jan 27	Brak wyn ków w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mesalazyny w ocenianym wskazaniu.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma Sp. Z o.o, Ferring GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma Sp. Z o.o, Ferring GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. Z o.o, Ferring GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH