



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 211/2018 z dnia 13 sierpnia 2018 roku
w sprawie substancji czynnej: mesalazyna
we wskazaniu pozarejestacyjnym:
popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: mesalazyna, we wskazaniu pozarejestacyjnym: popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), pismem z dnia 6 listopada 2017 r. znak PLA.4604.878.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 9.11.2017 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność finansowania ze środków publicznych leków zawierających mesalazynę, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj. we wskazaniu popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO).

Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (ang. chronic radiation proctitis, CRP) to zespół chorobowy, który jest następstwem ubocznym radioterapii. Częstość występowania objawów popromiennego uszkodzenia odbytnicy jest zależna od dawki, miejsca napromieniowania, metody radioterapii i zastosowania czynników cytoprotekcyjnych. Przy dawkach poniżej 50 Gy zwykle nie obserwuje się efektów ubocznych. Promieniowanie w dawkach 45-70 Gy powoduje niekorzystne następstwa średnio u 20% chorych. Najbardziej narażeni na efekty uboczne są pacjenci poddani promieniowaniu >70 Gy, gdzie objawy niekorzystne występują u 30-60% chorych. Częstość występowania CRP po naświetleniach ocenia się na średnio 20%.

Dowody naukowe

Literatura wskazuje na stosowanie w leczeniu farmakologicznym opisywanego wskazania: pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna), steroidów



(hydrokortyzon lub betametazon), sukralfat, metronidazol, flawonoidów (daflon i diosmina), formaliny we wlewkach, YAG-lasera, tlenu hiperbarycznego, plazmowej koagulacji argonowej. Leczenie popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu jest uzależnione od postaci choroby i może też obejmować leczenie chirurgiczne. W toku analizy danych literaturowych nie odnaleziono wytycznych postępowania klinicznego w popromiennym zapaleniu błony śluzowej odbytu. Odnaleziono 2 rekomendacje i wytyczne do terapii zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal mucositis), w których opisany został temat popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytu, rekomendujące sukralfat i tlen hiperbaryczny w leczeniu popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów otrzymujących leczenie radioterapią, amifostynę jako prewencję popromiennego zapalenia odbytu u pacjentów z krwawieniem odbytu i probiotyki zawierające bakterie rodzaju *Lactobacillus* jako prewencję biegunki u pacjentów po radioterapii. Zgodnie z opinią prezesa Polskiego Klubu Koloproktologii aktualnie stosuje się:

- terapię doustną (sulfasalazynę – tabletki dojelitowe, tabletki powlekane), przy czym w opinii eksperta skuteczność preparatów podawanych doustnie jest niska;
- terapię miejscową (wlewki sukralfatu, sulfasalazyny, hydrokortyzonu);
- terapię endoskopową (laserową, argonowanie) teleangiektazji.

Powyższe oznacza, że główną technologią alternatywną dla mesalazyny w leczeniu PZBSO stanowi sulfasalazyna, sukralfat, tlen hiperbaryczny, a także hydrokortyzon.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno dobrej jakości randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność mesalazyny do sukralfatu i hydrokortyzonu.

Do przeglądu włączono również jednoramienne badanie Sao 2011 porównujące stan pacjentów po 4 tygodniach leczenia jednocześnie MES w postaci doustnej i doodbytniczej ze stanem początkowym. W grupie MES istotnie statystycznie częściej niż w grupie SUK występowało popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu o nasileniu co najmniej 2. stopnia w skali RTOG zarówno na koniec leczenia, jak i w pierwszych trzech tygodniach terapii. Warto zwrócić uwagę na fakt, że po ośmiu tygodniach badania PZBSO o nasileniu co najmniej 2. stopnia w skali RTOG wystąpiło u blisko 90% pacjentów z grupy MES i u 62% pacjentów z grupy SUK.

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

SUK reakcje skórne 3. stopnia w skali RTOG wystąpiły u 2 z 63 pacjentów, a w grupie HYD u 1 z 63 leczonych. Jednocześnie, u żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu nie odnotowano toksyczności 4. stopnia w obrębie odbytu.

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

Ze względu na różnorodność form i preparatów bezpieczeństwo każdego z nich zostało wskazane w ChPL, natomiast brak jest odniesień do analizowanego wskazania. Stosowanie leków zawierające mesalazynę jest poddane rygorowi dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa stosowania.

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

Problem ekonomiczny

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

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLR.4604.465.2018.PB z dnia 25.07.2018 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej: mesalazyna we wskazaniu pozarejestracyjnym: popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu (PZBSO).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 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.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4320.1.2017 „Mesalazyna we wskazaniu: popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu”. Data ukończenia: 21 grudnia 2017 r.