



Opinia Rady Przejrzystości

nr 285/2013 z dnia 21 października 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid, sulfasalazyna, tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfasalazyna we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jednocześnie Rada uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sulfasalazyna we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci, oraz budezonid we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8 roku życia, tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Istnieje tylko jedno randomizowane badanie podwójnie zaślepienie, o wysokiej jakości, badające efektywność kliniczną sulfasalazyny w chorobie WZJG u dzieci. Sulfasalazyna, choć efektywna w leczeniu WZJG, wykazała minimalną efektywność w utrzymaniu remisji choroby Crohna. Obecnie nie istnieją przekonujące dowody naukowe, które w sposób jednoznaczny popierają stosowanie kwasów aminosalicylowych u dzieci w chorobie Crohna.

Rada nie znalazła wiarygodnych dowodów naukowych, uzasadniających finansowanie budezonidu i tioguaniny we wskazaniach odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Substancje te nie są również zalecane w tych wskazaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.

Przedmiot wniosku

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



środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynne: **budezonid, sulfasalazyna, tioguanina** (budezonid we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8 r.ż.; sulfasalazyna we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci; tioguanina we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
208	Budezonid	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., EAN 5909990430314	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid	Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8 roku życia;
1142	Sulfasalazyna	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl. EAN 5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego - u dzieci;
1143		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., EAN 5909990864423		
1144		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. EAN 5909997012001		
1146		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., EAN 5909990283316		Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego - u dzieci;
1147		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., EAN 5909990283323		
1148	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., EAN 5909990283217			
1205	Tioguanina	Lanvis, tabl. 40 mg, 25 tabl., EAN 5909990185214	234.0, Leki przeciwnowotworowe - antymetabolity - analogi puryn - tioguanina	Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroby nieswoistego zapalenie jelit, do którego włączamy chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u niemal 20% chorych rozpoczyna się już w okresie dziecięcym. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale, z często współtowarzyszącym osłabieniem i zmniejszeniem masy ciała. Zapadalność na tę chorobę wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat, a rozpoznanie oparte jest o stan kliniczny pacjenta, a także badania laboratoryjne, radiologiczne lub endoskopowe. Choroba Leśniowskiego i Crohna jest z kolei pełnościennym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia czy ogólne osłabienie. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, u około 1/3 pacjentów zlokalizowane w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą również zmiany okołoodbytnicze. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenie podlegały trzy substancje czynne: sulfasalazyna, budezonid, tioguanina.

Sulfasalazyna jest związkiem o działaniu bakteriostatycznym i przeciwzapalnym. Jej mechanizm działania najprawdopodobniej polega między innymi na modyfikacji flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym oraz hamowaniu miejscowej syntezy PGE₂. Około 30% sulfasalazyny jest wchłaniane w jelicie cienkim, a 70-80% osiąga jelito grube, w którym rozpada się na mesalazynę i sulfapyrydynę. W zapaleniu jelita grubego i chorobie Crohna dzieciom przepisuje się początkowo 40-60 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych, a po uzyskaniu poprawy 20-30 mg/kg mc. na dobę. Sulfasalazyna może być podawana również doodbytniczo w dawkach od 1-3 g jako monoterapia lub w połączeniu z leczeniem doustnym.

Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem o silnym działaniu glikokortykoidowym i niewielkim mineralokortykoidowym. Budezonid jest mieszaniną dwóch diastereoizomerów: 22R i 22S, z czego ten pierwszy wykazuje dwukrotnie silniejsze działanie przeciwzapalne, dwukrotnie większą dystrybucję i dwukrotnie większy klirens osoczowy, co prawdopodobnie jest spowodowane jego większą lipofilnością. Pierwsze efekty leczenia mogą być widoczne już po 2-8 dniach, ale niekiedy pełne działanie kliniczne rozwija się w ciągu 4-6 tyg. Regularnego stosowania. Dorosłym zaleca się zwykle stosowanie 9 mg (3 kaps.) 1 raz na dobę, przez okres do 8 tygodni, następnie 6 mg (2 kaps.) na dobę.

Tioguanina jest cytostatykiem o działaniu antymetabolicznym, blokującym powstawanie 5-fosforybozyloaminy, hamującym w ten sposób syntezę puryn na bardzo wczesnym etapie. W wątrobie ulega konwersji do czynnej postaci – kwasu 6-tioguaninyloowego. Niecałkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (w 30-50%). Po podaniu doustnym maksymalne stężenie we krwi uzyskuje po 6-8 h. W ciągu 24 h jest wydalana z moczem ok. 40-75% podanej dawki, głównie w postaci nieczynnych metabolitów. Tioguanina jest stosowana w chemioterapii ostrej białaczki szpikowej i limfoblastycznej. Dorosłym zaleca się stosowanie 100-200 mg/m² pc na dobę w 1-2 dawkach przez 5-20 dni. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek konieczne jest zmniejszenie dawki leku, a podczas leczenia należy kontrolować obraz morfologiczny krwi oraz czynność wątroby i nerek.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej wszystkich ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfasalazyna dotyczy następujących wskazań występujących u dorosłych pacjentów: choroba Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u osób dorosłych.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej wszystkich ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną budezonid dotyczy następujących wskazań występujących u pacjentów: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, choroba Leśniowskiego-Crohna u osób powyżej 8 r.ż.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej wszystkich ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną tioguanina dotyczy następujących wskazań: nowotwory złośliwe.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie dokonanego przez AOTM przeglądu literatury wnioskuje się, że chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego można leczyć przy pomocy: odpowiednio kalorycznej diety wraz z ustaloną podażą białek; diety polimerycznej i bezreszkowej, żywienia pozajelitowego; ponadto wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby; dostępnymi i uznanymi w leczeniu lekami są: mesalazyna, metronidazol, hydrokortyzon. Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką, gdy inne metody leczenia zawodzą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe dotyczące oceny klinicznej wskazanych substancji czynnych.

Wyniki oceny skuteczności są następujące:

Wnioski z przeprowadzonej analizy dla sulfasalazyny w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci: Odnaleziono jedno randomizowane badanie podwójnie zaślepienie, o wysokiej jakości, badające efektywność kliniczną sulfasalazyny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) u dzieci. Sulfasalazyna, choć efektywna w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wykazała minimalną efektywność w utrzymaniu remisji choroby Crohna. Obecnie nie istnieją adekwatne dowody naukowe, które w sposób jednoznaczny popierałyby lub nie stosowanie kwasów aminosalicylowych u dzieci w chorobie Crohna. W leczeniu pediatrycznego nieswoistego zapalenia jelit, obawa przed wystąpieniem licznych działań niepożądanych po stosowaniu sulfasalazyny, przyczyniła się do zalecenia częstszego stosowania jej odpowiednika – mesalazyny. Sulfasalazyna jest natomiast lekiem tańszym od mesalazyny i jako jedyna może być podawana dzieciom w postaci zawiesiny, co pozwala uniknąć niekorzystnych dla dziecka przeżyć związanych z połykaniem tabletek.

Wnioski z przeprowadzonej analizy dla budezonidu w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8 r.ż.: Choć badania wykazują, że budezonid jest efektywniejszy od placebo czy mesalazyny w indukcji remisji choroby Crohna, to jednak konwencjonalne kortykosteroidy, takie jak prednizolon, są bardziej skuteczne od budezonidu w leczeniu aktywnej choroby, zwłaszcza u pacjentów z chorobą o ciężkim przebiegu. Niemniej jednak, budezonid wywołuje mniej działań niepożądanych niż jego tradycyjne odpowiedniki.

Stosowanie budezonidu u pacjentów z nieaktywną chorobą okazało się dotychczas nieskuteczne w utrzymaniu remisji choroby według oceny w 12 miesiącu obserwacji. Z tego względu budezonid nie jest rekomendowany do stosowania w utrzymaniu remisji nieaktywnej choroby Crohna.

Wnioski z przeprowadzonej analizy dla tioguaniny w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: Pomimo iż dotychczasowe badania sugerują obiecujący wpływ 6-tioguaniny na leczenie chorób zapalnych jelit ze szczególnym uwzględnieniem choroby Crohna i WZJG, to pacjenci poddani tej terapii nie powinni być leczeni poza ścisłym protokołem badań klinicznych, zatwierdzonym przez komisję etyczną. Leczenie to jest dopuszczone wyłącznie w przypadku, gdy terapia konwencjonalnymi tiopurynami (azatiopryna i merkaptopuryna) jest niemożliwa ze względu na nietolerancję leku lub nie przyniosła oczekiwanych efektów. Podstawowe monitorowanie chemiczne czynności wątroby i wskaźników hematologicznych podczas leczenia tioguaniną jest niewystarczające do wykluczenia powstających zmian strukturalnych w wątrobie.

Działania niepożądane:

Sulfasalazyna: częste zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (mdłości, bóle brzucha, utrata łaknienia). Ból głowy, gorączka. Może powodować żółtopomarańczowe zażółcenie skóry, moczu i innych płynów ustrojowych. Jednak sulfasalazyna w postaci dojelitowej nie powoduje takich dolegliwości. W 1-5% przypadków występują objawy skórne. Może wystąpić niedokrwistość makrocytowa spowodowana niedoborem kwasu foliowego wskutek hamowania jego absorpcji i metabolizmu, rzadziej niedoborem witaminy B12 – jest to objaw późny, pojawiający się po kilku miesiącach leczenia (konieczne odstawienie leku). Bardzo rzadko leukopenia, agranulocytoza, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych wskazujące na uszkodzenie wątroby.

Budezonid: Podczas leczenia mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (zatrzymanie Na, utrata K, zatrzymanie płynów, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia metaboliczne (ujemny bilans azotowy), zmniejszenie odporności organizmu, osłabienie siły mięśniowej, miopatia posteroidea, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, złamania kompresyjne kręgow, złamania kości długich, zmniejszenie wydzielania endogennych hormonów steroidowych, zaburzenia miesiączkowania, zahamowanie wzrostu u dzieci, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, u cukrzyków zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące, zaburzenia ze strony o.u.n. (drgawki, zawroty lub bóle głowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia psychiczne), zmiany skórne (utrudnienie gojenia ran, zmiany zanikowe skóry, nasilenie potliwości, wybroczyny i wylewy podskórne), uszkodzenia przewodu pokarmowego (owrzodzenia z ryzykiem wystąpienia perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie przełyku), reakcje nadwrażliwości.

Tioguanina: mielotoksyczność: leukopenia, trombocytopenia. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Hepatotoksyczność: zwiększenie

stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz (alaninowej i asparaginianowej) i fosfatazy zasadowej w surowicy, żółtaczka mechaniczna.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną opisującą wpływ choroby Crohna i WZIG, a także sposobów jej leczenia (w tym salicylanów, steroidów i tiopuryn) na budżet państwa Stanów Zjednoczonych. Niemniej, należy pamiętać, że sposób finansowania świadczeń w Polsce jest inny niż w USA. Przedstawiona przez analityka analiza ma zatem charakter wyłącznie orientacyjny i nie należy jej w sposób jednoznaczny odnosić do sytuacji w Polsce.

Roczny średni koszt choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosi odpowiednio 8265 USD i 5066 USD. Liczba zachorowań w USA wynosiła w tym czasie odpowiednio 9056 i 10364. Dla choroby Crohna, 31% kosztów było związanych z hospitalizacją, 33% z opieką ambulatoryjną, a 35% z deklarami farmaceutycznymi. Koszty te we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego wynosiły odpowiednio: 38%, 35% oraz 27%. Koszty były znacząco wyższe dla osób w wieku poniżej 20 r.ż.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono ponad 30 rekomendacji klinicznych. Podczas wyszukiwania nie odnaleziono polskich wytycznych.

Pozytywne rekomendacje kliniczne dotyczyły wyłącznie stosowania sulfasalazyny w chorobie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. Stosowanie sulfasalazyny w chorobie Crohna u dzieci jest dopuszczone tylko w przypadku, gdy inne terapie medyczne takie jak: dieta, mesalazyna, glikokortykosteroidy, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

Budezonid może być stosowany u dzieci, tylko jeśli terapia konwencjonalnymi lekami z tej grupy, a więc prednizolonem, nie przyniosła oczekiwanej poprawy stanu klinicznego. Populacja w odnalezionych rekomendacjach nie zawsze w sposób jednoznaczny odnosiła się do dzieci poniżej 8 r.ż.

Odnalezione rekomendacje dotyczące stosowania tioguaniny w omawianych wskazaniach pozarejestacyjnych są w znacznej większości negatywne. Stosowanie tej terapii ze względu na jej wysoką hepatotoksyczność jest dopuszczone wyłącznie w przypadku, gdy wystąpiła nietolerancja lub oporność na leczenie konwencjonalnymi tiopurynami (azatiopryna, merkaptopuryna) i tylko w środowisku ściśle kontrolowanych i monitorowanych badań klinicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-6/2013, Sulfasalazyna, Budezonid i Tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.