



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azathioprinum

w wybranych wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-37/2015

Data ukończenia: 20 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

6-MP	6-merkaptopuryna
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CD	Cena detaliczna
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GFR	wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
IBD	nieswoiste zapalenie jelit (ang. Inflammatory bowel disease)
ICD10	10 rewizja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgA	immunoglobulina A
IgAN	nefropatia IgA
JCV	Poliomavirus ludzki JC
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
p.o.	<i>per os</i> – doustnie
PML	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PO	Poziom odpłatności
RP	Rada Przejrzystości
tabl.	Tabletka
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMPT	Metylotransferaza tiopuryny
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
WDS	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WGO	World Gastroenterology Organization
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
VZV	Wirus ospy wietrznej (Varicella zoster virus)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	11
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	11
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	12
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	16
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	16
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	17
7. Podsumowanie	17
8. Załączniki	20
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	20
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	20
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji	20
9. Piśmiennictwo	22

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: azathioprinum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azathioprinum, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Azathioprinum			
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	Zakłady ChemicznoFarmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Glaxo Wellcome Operations

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych
1.	Azathioprinum	doustna	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia

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 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną azathioprinum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 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.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wszystkie spośród trzech wskazanych w Rozdziale 1. wskazań pozarejestacyjnych dla substancji azathioprinum były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania raportów nr AOTM-OT-434-7/2013 (nieswoiste zapalenie jelit - u dzieci do 18 roku życia) oraz AOTM-OT-434-12/2013 (nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia), poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

Należy zaznaczyć, że wszystkie spośród rozpatrywanych wskazań zostały aktualnie zawężone względem poprzedniej oceny, gdzie rozpatrywane było zastosowanie azatiopryny u dzieci do 18 r.ż. z nieswoistym zapaleniem jelit, nefropatią IgA oraz zapaleniem naczyń (brak zawężenia etiologii choroby do innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym). Jak wynika z informacji dostępnych w literaturze, etiologia jednostek

chorobowych opisanych w raportach nr AOTM-OT-434-7/2013 oraz AOTM-OT-434-12/2013 nie jest jednoznacznie potwierdzona, co wskazuje, że mogą mieć podłoże zarówno infekcyjne, genetyczne, alergiczne jak i autoimmunizacyjne, które to stanowi powód wykluczenia z niniejszego opracowania. W toku oceny nie odnaleziono danych, wskazujących na konieczność stosowania innych schematów postępowania w zależności od etiologii choroby. W związku z powyższym, informacje zawarte w poprzednich analizach uznaje się za obowiązujące również dla aktualnie ocenianych problemów zdrowotnych.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	<p>W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych (produkty lecznicze Azathioprine VIS oraz Imuran) nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Stwierdzone w wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych zmiany w zakresie działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-7/2013 oraz AOTM-OT-434-12/2013 opisane zostały w rozdziale 5.2 niniejszego opracowania.</p>
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-12/2013.</p> <p>Odnaleziono natomiast 2 rekomendacje opublikowane po dacie ukończenia prac nad raportem nr AOTM-OT-434-7/2015.</p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.</p>
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniach nr AOTM-434-7/2013 oraz nr AOTM-434-12/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.</p>
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	<p>W rozdziale 1. niniejszego opracowania. Zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.</p>

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do trzech ekspertów klinicznych. W zakresie przedmiotowych wskazań nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz:

- opracowanie nr AOTM-OT-434-7/2013 dla wskazania: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia;
- opracowanie nr AOTM-OT-434-12/2013 dla wskazań: nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia i zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku.

Tabela 2 Wcześniejsze oceny RP dotyczące azatiopryny w ocenianych wskazaniach

Substancja czynna (postać)	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
	Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
Azathioprinum (postać doustna)	384/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia toczniowa u dzieci do 18 roku życia.	Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z nieswoistym zapaleniem jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami. Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.
	311/2013	18.11.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.
	327/2013	02.12.2013	Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną	Dowody naukowe i praktyka kliniczna uzasadniają finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna we

Substancja czynna (postać)	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
	Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
			<p>azatiopryna w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu nefropatia IgA, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia. Uwagi wymaga możliwość pogorzenia funkcji krwinkotwórczej szpiku.</p> <p>Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: plamica Henocha-Schoenleina.</p>	<p>wskazaniu nefropatia IgA, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia, przy zachowaniu właściwej ostrożności związaniem z możliwością uszkodzenie szpiku kostnego.</p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na korzystny wpływ produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna na uszkodzenie newek w plamicy Henocha-Schoenleina.</p>
	363/2013	16.12.2013	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon, prednizolon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p>	<p>Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku.</p> <p>Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami. Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.</p>

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 3 Alternatywne technologie medyczne dla substancji czynnej azatiopryna; opracowanie własne na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (ECCO/ESPGHAN 2014, KDIGO 2012, PTR 2012)

Problem zdrowotny	Alternatywne technologie medyczne
Nieswoiste zapalenie jelit	<p>W utrzymaniu remisji zalecane są oprócz azatiopryny:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Merkaptopuryna; 2. Metotreksat; 3. Leczenie biologiczne (czynnik martwicy nowotworu; TNF) 4. Talidomid; 5. Aminosalicylany (zalecane tylko dla pacjentów o bardzo łagodnej postaci choroby); 6. Suplementowane żywienie drogą przewodu pokarmowego oraz suplementy diety (wspomagająco wraz z zastosowaniem leczenia farmakologicznego); 7. Probiotyki (leczenie wspomagające tylko w niektórych stanach klinicznych, np. zapalenie zbiornika jelitowego).
Nefropatia IgA	W leczeniu pierwotnej postaci nefropatii IgA, wśród leków immunosupresyjnych oprócz azatiopryny zaleca się również stosowanie cyklofosfamidu oraz cyklosporyny.
Zapalenie naczyń	Brak jednoznacznie określonych alternatywnych technologii medycznych. Do chwili obecnej nie zdefiniowano powszechnie akceptowanych metod terapeutycznych większości zapaleń naczyń u dzieci. Ich leczenie jest podobne do stosowanego w przebiegu tych chorób u osób dorosłych. Jedynie w chorobie Kawasaki istnieją ściśle określone zasady terapeutyczne, gdzie podstawą leczenia są immunoglobuliny podawane dożylnie oraz kwas acetylosalicylowy lub acenokumarol/heparyna w przypadku tętniaków olbrzymich. W przypadku braku ustąpienia gorączki stosowany jest mtyloprednizolon albo prednizolon.

Spośród substancji wymienionych w ww. tabeli, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej mogą stanowić leczenie alternatywne dla azatiopryny, aktualnie ze środków publicznych finansowane są:

- 1) W nieswoistym zapaleniu jelit:
 - a. **Merkaptopuryna** finansowana w ramach refundacji aptecznej w leczeniu Choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego;
 - b. **Metotreksat** finansowany w ramach refundacji aptecznej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny;
 - c. **Inflixymab** (TNF) finansowany w ramach programu lekowego wśród pacjentów od 6. do 18. r.ż. z chorobą Leśniowskiego-Crohna;
 - d. **Sulfalazyna** oraz **mesalazyna** (substancje z grupy leków aminosalicylanów) finansowane w ramach refundacji aptecznej w leczeniu Choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego;

W nefropatii IgA oraz w zapaleniu naczyń żadna z wymienionych w tabeli substancji nie jest finansowana *stricte* w wymienionych wskazaniach. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, w ocenianych wskazaniach oprócz azatiopryny finansowany jest jedynie mykofenolan mofetylu (nefropatia IgA oraz zapalenie naczyń bez ograniczenia w zakresie etiologii choroby oraz wieku). Finansowanie odbywa się na zasadzie refundacji aptecznej.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 12-13 stycznia 2016 roku, w ramach aktualizacji raportów nr AOTM-434-7/2013 oraz AOTM-434-12/2015 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse,

- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,
- National Guideline Clearinghouse.

Doniesień poszukiwano także na stronach polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką gastroenterologiczną, reumatologiczną oraz nefrologiczną, zarówno w języku polskim oraz angielskim. Za datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto moment zakończenia prac nad raportami źródłowymi (tj. listopad/grudzień 2013 r.).

W zakresie praktyki klinicznej w leczeniu:

1. nefropatii IgA innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.
2. zapalenia naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.

nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych klinicznych od tych omówionych w opracowaniu nr AOTM-434-12/2015. Dla wymienionych wskazań aktualne pozostają więc wytyczne omówione podczas poprzedniej oceny.

Z kolei dla wskazania: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia zidentyfikowano 2 dokumenty zawierające wytyczne kliniczne, opublikowane po dacie zakończenia prac nad opracowaniem nr AOTM-434-7/2013. Wnioski z odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że rekomendacje WGO 2015 nie przedstawiają oddzielnego stanowiska w zakresie postępowania terapeutycznego w zależności od wieku pacjenta, jednak w treści dokumentu wymienia się zarówno dzieci jak i dorosłych.

Tabela 4 Aktualizacja rekomendacji klinicznych w zakresie leczenia nieswoistego zapalenia jelit u dzieci poniżej 18 r.ż.

Organizacja	Rekomendacja
<p>ECCO/ESPGHAN 2014</p> <p>European Crohn's and Colitis Organization, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</p> <p>(Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease)</p> <p>Rekomendacje kliniczne w leczeniu choroby Crohna u dzieci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tiopuryny (w tym azatiopryna lub merkaptopuryna) są rekomendowane jako opcja w utrzymaniu remisji choroby u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie, które nie otrzymują już leków steroidowych (96% zgodność ekspertów); • Tiopuryny stosowane w monoterapii nie są rekomendowane w terapii indukcyjnej (100% zgodność ekspertów); <p>Kluczowe uwagi praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksymalna efektywność tiopuryn może wymagać od 8 do 14 tygodni leczenia; • Dla pacjentów z prawidłowym metabolizmem zalecana dawka azatiopryny wynosi od 2.0 do 2.5 mg/kg m.c. raz na dobę; • Zapalenie trzustki może wystąpić krótko po wdrożeniu leczenia (w ciągu pierwszych 6 tygodni), a jej wystąpienie jest uzależnione od dawki i najczęściej wymaga przerwania leczenia tiopurynami. • Przed wdrożeniem leczenia zaleca się, jeśli to możliwe, badanie aktywności metylotransferazy tiopuryny (TPMT), co pomaga we wczesnej identyfikacji pacjentów z ciężką mielosupresją. • Obowiązkowe jest regularne (co 1-2 tyg.) monitorowanie poziomu całkowitej liczby krwinek oraz enzymów wątrobowych podczas pierwszego miesiąca leczenia z malejącą w czasie liczbą kontroli.
<p>WGO 2015</p> <p>World Gastroenterology Organisation</p> <p>Rekomendacje kliniczne w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tiopuryny (w tym azatiopryna) nie są bardziej skuteczne od placebo w indukowaniu remisji choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Tiopuryny uznaje się za skuteczne w podtrzymywaniu remisji indukowanej kortykosteroidami. • Nie należy proponować leczenia azatiopryną lub merkaptopurynami w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jeżeli obserwowany jest niedobór metylotransferazy tiopuryny (TPMT); jeśli poziom jej aktywności jest obniżony poniżej normy należy stosować niższą dawkę tiopuryn. • Tiopuryny są związane z niskimi wskaźnikami występowania poważnych infekcji, ale powinny być monitorowane uważnie wśród pacjentów w podeszłym wieku. • Tiopuryny zwiększają ryzyko wystąpienia chłoniaków, chociaż zależność jest przedmiotem dyskusji. Ich zastosowanie jest również związane z nieczerniakowymi nowotworami skóry. • Tiopuryny są w szczególności związane z zespołem aktywacji makrofagów, szczególnie poprzez sprzyjanie reaktywacji wirusowych przez inhibicję komórek NK oraz cytotoksycznych komórek T. • Pacjenci przyjmujący azatioprynę lub merkaptopurynę powinni być monitorowani pod kątem występowania neutropenii nawet, jeśli poziom enzymów TPMT jest w normie. • Azatiopryna jest stosowana u pacjentów z chorobą Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w krajach o niewielkich zasobach ze względu na jej niską cenę, dobrą dostępność oraz potencjalne bezpieczeństwo. 5-ASA* często jest dla nich niedostępna pod

	<p>względem kosztów a jednocześnie nie mogą stosować kortykosteroidów. Azatiopryna jest uznawana za lepszy wybór od kortykosteroidów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy metabolizowania tiopuryn nie są dostępne w wielu krajach, ale ich stosowanie może przyczynić się do wyjaśnienia powodu braku odpowiedzi na leczenie.
--	--

*pochodna kwasu aminosalicylowego

Wnioski pochodzące z treści powyżej przedstawionych rekomendacji są w większości spójne z dokumentami włączonymi do opracowania nr AOTM-OT-434-7/2013. Z wytycznych klinicznych wynika, że tiopuryny, wśród których wymienia się azatioprynę, są zalecane w podtrzymywaniu remisji nieswoistego zapalenia jelit, w tym choroby Crohna, po wcześniejszym stosowaniu kortykosteroidów. Dokumenty zgodnie uważają za niezasadne stosowanie AZA w indukcji leczenia, z jednoczesnym podkreśleniem skuteczności ocenianej substancji w podtrzymywaniu remisji choroby. Aktualizacja wytycznych ECCO/ESPGHAN 2014 podkreśla, że azatiopryna jest wskazana u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie, nieotrzymujących leków steroidowych. Wszystkie wytyczne podkreślają istotę badania aktywności metylotransferazy tiopuryny (TPMT) przed wdrożeniem terapii, nie zalecając jednocześnie leczenia azatiopryną w przypadku niedoboru tego enzymu.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Dla wskazania: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia przyjęto takie same kryteria włączenia i wykluczenia jak w opracowaniu nr AOTM-OT-434-7/2013 (rozdz. 6.1.1), natomiast dla pozostałych wskazań: nefropatii IgA innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż. oraz zapalenia naczyń innego niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż. przyjęto schemat PICO opracowany na potrzeby bazowego opracowania nr AOTM-OT-434-12/2013.

Przeszukanie aktualizujące przeprowadzono 14 stycznia 2016 r. Dokonano przeszukania jednej, wybranej bazy informacji medycznej (Embase przez Ovid), przyjmując za datę odcięcia 01 stycznia 2013 r. i dostosowując strategie wyszukiwania opracowane na potrzeby poprzednich ocen przedmiotowej technologii poprzez wykorzystanie kwerend odpowiadających analizowanym problemom zdrowotnym. Zgodnie z poprzednimi opracowaniami, w ramach niniejszego raportu ograniczono się do dowodów o najwyższym poziomie wiarygodności, tj. do przeglądów systematycznych z/bez metaanalizy. Schemat PICO, definiujący kryteria włączenia do przeglądu, nie został zawężony w zakresie populacji do osób z chorobą o podłożu innym niż autoimmunizacyjne, ponieważ doniesienia naukowe nie precyzują często etiologii przedmiotowych jednostek chorobowych. W celu identyfikacji dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii azatiopryną przeszukano również serwisy internetowe URPL, EMA oraz FDA.

W wyniku przeszukania aktualizującego odnaleziono łącznie 18 publikacji, w tym:

- 14 publikacji dla wskazania: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia;
- 0 publikacji dla wskazania: nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.;
- 4 publikacje dla wskazania: zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.

Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do analizy na etapie selekcji na podstawie tytułów i abstraktów. W związku z powyższym stwierdzono brak danych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniami bazowymi (nr AOTM-OT-434-7/2013 oraz nr AOTM-OT-434-12/2013). Jednocześnie za aktualne dla wnioskowanych technologii uznaje się dowody naukowe przedstawione w ww. opracowaniach bazowych.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Aktualizacja informacji zawartych w ChPL nastąpiła dla produktu leczniczego Imuran w grudniu 2013 roku, natomiast dla produktu Azathioprinum VIS w styczniu 2014 roku.

o **Działania niepożądane na podstawie produktu leczniczego Imuran**

Dla tego produktu leczniczego brak współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Może ona zależeć od wskazań. Przyjęto następujące kryteria dla sklasyfikowania częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $1/1000$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Niezbyt często: zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza glikokortykosteroidami, wykazano większą podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, a także występowanie ciężkiego lub nietypowego przebiegu zakażeń wywołanych VZV i innymi czynnikami infekcyjnymi.

Bardzo rzadko: zgłaszano przypadki PML powiązanej z wirusem JC po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rzadko: nowotwory, w tym chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's), nowotwory skóry (czerniaki i nowotwory nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i non-Kaposi), rak szyjki macicy in situ, ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja.

Ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych i innych nowotworów, zwłaszcza skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i non-Kaposi) oraz raka szyjki macicy in situ wzrasta u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Dotyczy to szczególnie biorców przeszczepów podlegających intensywnej immunosupresji, u których należy stosować w leczeniu podtrzymującym najmniejsze skuteczne dawki. Zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych u pacjentów leczonych immunosupresyjnie na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu z ogólną populacją wydaje się, przynajmniej częściowo, związane z chorobą podstawową.

Rzadko opisano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (niektóre z nich z towarzyszącymi zmianami chromosomalnymi).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia.

Często: małopłytkowość.

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwokrwińkowego.

Podczas stosowania produktu leczniczego Imuran może wystąpić zależne od stosowanej dawki, zwykle przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się najczęściej leukopenią, lecz niekiedy również niedokrwistością i małopłytkowością, rzadko agranulocytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Działanie to występuje zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do toksycznego uszkodzenia szpiku, takich jak osoby z niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT), z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów, którym nie zmniejszono dawek produktu leczniczego Imuran, podczas jednoczesnego podawania allopurynolu.

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran obserwowano odwracalne, zależne od dawki zwiększenie średniej objętości krwinek i zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Stwierdzano

również megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, lecz ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytrocytarnego występowały rzadko.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka.

Opisywano nieliczne przypadki kilku różnych zespołów klinicznych po podaniu produktu leczniczego Imuran, które wydają się spowodowane reakcjami idiosynkratycznymi. Objawy kliniczne obejmują: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, dreszcze, wykwity skórne, wysypkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (patrz: Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych). W wielu przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło związek tych objawów z jego stosowaniem.

Natychmiastowe odstawienie azatiopryny oraz, w razie konieczności, wdrożenie leczenia podtrzymującego krążenie powodowało w większości przypadków całkowite ustąpienie objawów.

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, w których inne ciężkie choroby towarzyszące przyczyniły się do zgonu pacjenta. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na Imuran, należy w każdym przypadku szczegółowo rozważyć konieczność dalszego stosowania leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: odwracalne śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności. U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Można temu zapobiec podając tabletki po posiłkach.

Niezbyt często: zapalenie trzustki.

Bardzo rzadko: zapalenie jelita grubego i uchyłków, perforacja jelit u pacjentów po przeszczepach, ciężka biegunka u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelit.

U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu produktu leczniczego Imuran. Można temu zapobiec podając tabletki po posiłkach.

U leczonych immunosupresyjnie pacjentów po przeszczepieniu narządów odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenie jelita grubego i uchyłków oraz perforację jelit. Etiologia tych powikłań pozostaje niewyjaśniona; powodem mogą być duże dawki glikokortykosteroidów. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku. Stosując Imuran u tych pacjentów, należy pamiętać, że sam lek może zaostrzać objawów choroby.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran odnotowano zapalenie trzustki, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerek oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelit. Trudno jest ustalić związek przyczynowy między zapaleniem trzustki, a konkretnym lekiem, jednak w kilku przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło jego związek z wystąpieniem tej choroby.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zastój żółci i pogorszenie czynności wątroby.

Rzadko: uszkodzenie wątroby zagrażające życiu.

W nielicznych przypadkach w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran odnotowano zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby, które zwykle przemijały po jego odstawieniu. Objawy te mogą być związane z reakcją nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów, odnotowano rzadkie, ale stanowiące zagrożenie dla życia pacjenta, przypadki uszkodzenia wątroby. Zmiany histologiczne obejmowały: poszerzenie zatok naczyń, zmiany o typie peliosis hepatitis, chorobę żylną-okluzyjną oraz guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby. Odstawienie azatiopryny powodowało czasem tymczasowe lub stałe ustąpienie objawów i poprawę histologicznego obrazu wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: łysienie.

Łysienie opisywano u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran oraz innymi lekami immunosupresyjnymi. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia. Związek między stosowaniem azatiopryny a łysieniem nie jest udowodniony.

o **Działania niepożądane na podstawie produktu leczniczego Azathioprinum VIS**

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie można wyliczyć na podstawie posiadanych danych) w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Może wystąpić uszkodzenie szpiku: bardzo często leukopenia, często małopłytkowość, niezbyt często granulocytopenia i niedokrwistość. Bardzo rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna. U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) może dochodzić do zwiększonej mielosupresji.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Obserwowano rzadko zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Jest to problemem zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym często: gorączka, bóle mięśni i stawów; rzadko wysypka i wykwity skórne; z częstością nieznaną: złe samopoczucie, zawroty głowy, dreszcze, świąd skóry. W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny lub zmniejszenie dawki do połowy powodowało ustąpienie objawów. W razie wystąpienia nadwrażliwości na azatioprynę należy rozważyć odstawienie leku.

Zaburzenia naczyniowe:

Często spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, bardzo rzadko zapalenie naczyń.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta. U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi bardzo rzadko opisywano łysienie. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadłowstręt, niezbyt często biegunkę. Po pierwszym podaniu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach. U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, bardzo rzadko odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita. U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, niezbyt często odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku. Bardzo rzadko notowano zapalenie trzustki, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości. W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

U chorych długotrwanie leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwieFDA 2014

W ramach aktualizacji ulotki dla produktu Imuran FDA ostrzega o raportowanych przypadkach leczenia immunosupresantami, w tym produktem Imuran (azathioprinum), kiedy występowało zakażenie wirusem JC powodującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię. Niektóre przypadki były śmiertelne. Czynniki ryzyka dla PML uwzględniają leczenie immunosupresantami oraz upośledzenie układu odpornościowego. Sugerowane jest prowadzenie diagnostyki w kierunku PML u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresantami wraz z uczestnictwem neurologa w konsultacjach takich przypadków. U pacjentów, którzy rozwinęli PML sugeruje się zmniejszenie dawki leków.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa:

- w zakresie wskazanania: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia – patrz opracowanie nr AOTM-OT-434-7/2013;
- w zakresie wskazań: nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż. oraz: zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż. – patrz opracowanie nr AOTM-OT-434-12/2013.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 5 Aktualny stan finansowania substancji czynnej azathioprinum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 grudnia 2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 sło k po 50 szt.)	59099902 32819	140.0, Leki przeciwnowotwowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	29,1	29,1	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	59099902 32826		13,61	18,57	17,46	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,31
Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	59099902 77810					nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,11

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

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione w piśmie ograniczenia odstępiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 6 Liczba pacjentów i kwota refundacji substancji czynnej azathioprinum na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	2014.03 – 2015.02		2015.03 – 2015.08	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
Azathioprinum	1 646	319 770,90	1 387	180 156,60

7. Podsumowanie

Problem zdrowotny

Zbadanie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej azathioprinum dotyczyło trzech problemów zdrowotnych:

- nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia;
- nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż. oraz:
- zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż.

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

Nefropatia IgA

Mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek to rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, które charakteryzuje się uogólnionym i rozlanym rozplemem komórek mezangium ze zwiększeniem ilości macierzy, a w obrazie klinicznym dominującym krwinkomoczem i zwykle umiarkowanym białkomoczem.

W Polsce nefropatia IgA stanowi 10-25% przypadków kłębuszkowego zapalenia nerek i występuje 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zapadalność roczna na nefropatię IgA wynosi ok. 25 na 1mln.

Układowe zapalenia naczyń

Heterogenna grupa chorób, w których różne postaci leukocytów naciekają ścianę naczyń i powodują jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych tkanek. Najczęściej występującymi schorzeniami u dzieci są plamica Henocha i Schönleina i choroba Kawasaki.

Oceniana technologia medyczna

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

Wyniki analizy klinicznej i odszukanych rekomendacji klinicznych

Nieswoiste zapalenie jelit

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami azatiopryna jest rekomendowana w leczeniu choroby Crohna u dzieci jako terapia łączona z glikokortykosteroidami, podkreślając jednocześnie brak zasadności stosowania AZA w indukcji leczenia. Najnowsze wytyczne kliniczne z 2014 i 2015 roku wskazują na skuteczność tiopuryn, w tym azatiopryny w monoterapii w podtrzymaniu remisji u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie, które nie otrzymują już leków steroidowych. Inne rekomendacje wskazują na zasadność stosowania AZA również wśród pacjentów opornych na terapię steroidową lub w przypadku występowania częstej liczby nawrotów choroby. Odnalezione rekomendacje podkreślają konieczność jednoczesnej kontroli poziomu TPMT w organizmie podczas stosowania azatiopryny, a także uwzględnienie możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Brak jest obecnie wystarczającej liczby badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe, jeśli jest połączone jednocześnie z innymi terapiami (np. steroidami czy infliksymabem). Substancja ta charakteryzuje się jednak relatywnie późnym efektem działania, a swoje pełne właściwości kliniczne rozwija dopiero po ok. 8-14 tygodniach. Stosowanie azatiopryny wiąże się również z wystąpieniem działań niepożądanych i nie gwarantuje zapobiegnięcia nawrotowi choroby po zaprzestaniu leczenia.

Nefropatia IgA

Na podstawie odnalezionych rekomendacji można stwierdzić, iż leczenie nefropatii IgA może obejmować leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna), jednakże nie rekomenduje się stosowania kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem lub azatiopryną u pacjentów z IgAN. Nie rekomenduje się również stosowania leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z GFR<30ml/min/1,73 m² chyba, że występuje IgAN z półksiężycami z szybko pogarszającymi się funkcjami nerek.

Wyniki przeglądu systematycznego jak również odnalezionych badań nie wskazują jednoznacznie wyższej skuteczności leczenia immunosupresyjnego nad leczeniem kortykosteroidami jednakże długoterminowa skuteczność terapii skojarzonej (prednizolon, azatiopryna, heparyna-warfaryna oraz dipirydamol) wydają się być oparta na redukcji wydalania białka w moczu i supresji rozwoju twardnienia kłębuszków.

Zapalenie naczyń

Wnioski na temat skuteczności azatiopryny oparto na rekomendacjach klinicznych, które stwierdzają, że leczenie dzieci nie powinno różnić się od leczenia dorosłych (wyjątek choroba Kawasaki). Azatiopryna może być stosowana jako terapia wspomagająca w zapaleniach dużych naczyń lub jako terapia podtrzymująca w zapaleniach małych naczyń. Odnalezione wytyczne British Association of Dermatologists' stwierdzają, iż azatiopryna wykazuje skuteczność terapeutyczną w różnych zapaleniach naczyń i chorobie Bechcet'a.

Bezpieczeństwo

Z informacji zawartych Charakterystyce Produktu Leczniczego wynika, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne (u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi), nudności oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego i leukopenia.

Opinie ekspertów klinicznych

Brak opinii eksperckich przekazanych w ramach aktualizacji oceny stosowania azatiopryny w przedmiotowych wskazaniach.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Opracowanie nr AOTM-OT-434-7/2013, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Prednizolon, Prednizon, Azatiopryna we wskazaniach: eozynofilowe i nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., Warszawa, grudzień 2013
2. Opracowanie nr AOTM-OT-434-12/2013, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Azatiopryna, we wskazaniach: Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia, Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia, Plamica Henocha-Schoenleina - u dzieci do 18 roku życia, Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia, Warszawa, listopad 2013

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7 Strategia aktualizująca dla azatiopryny stosowanej w przedmiotowych wskazaniach w bazie Embase (zaimplementowana 15.01.2016 r.) – data odciążenia: 01.01.2013 r.

Nieswoiste zapalenie jelit		
1	exp azathioprine/	66473
2	azathioprine.ti,ab,kw.	16967
3	"6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl)mercaptopurine".ti,ab,kw.	1
4	"arathioprin*".ti,ab,kw.	0
5	"aza-q".ti,ab,kw.	0
6	azafalk.ti,ab,kw.	1
7	azahexal.ti,ab,kw.	0
8	azamedac.ti,ab,kw.	0
9	"azamun*".ti,ab,kw.	3
10	azanin.ti,ab,kw.	0
11	azapin.ti,ab,kw.	1
12	azapress.ti,ab,kw.	0
13	azaprine.ti,ab,kw.	0
14	azarex.ti,ab,kw.	0
15	azasan.ti,ab,kw.	0
16	azathiodura.ti,ab,kw.	0
17	azathiopine.ti,ab,kw.	13
18	azathioprim.ti,ab,kw.	9
19	azathioprin.ti,ab,kw.	289
20	"azathioprine sodium".ti,ab,kw.	10
21	azathiopurine.ti,ab,kw.	79
22	azathropsin.ti,ab,kw.	0
23	azatioprina.ti,ab,kw.	6
24	azatox.ti,ab,kw.	0
25	azatrilem.ti,ab,kw.	0
26	azopi.ti,ab,kw.	0
27	azoran.ti,ab,kw.	2
28	"azothioprin*".ti,ab,kw.	55
29	"bw 57* ".ti,ab,kw.	28
30	„,bw57*“ .ti,ab,kw.	19

31	colinsan.ti,ab,kw.	0
32	immuran.ti,ab,kw.	18
33	immurel.ti,ab,kw.	0
34	immuthera.ti,ab,kw.	0
35	imunen.ti,ab,kw.	0
36	imuprin.ti,ab,kw.	0
37	"imure".ti,ab,kw.	0
38	"nsc 39084".ti,ab,kw.	0
39	nsc39084.ti,ab,kw.	0
40	thioazeprine.ti,ab,kw.	0
41	thioprine.ti,ab,kw.	14
42	transimune.ti,ab,kw.	0
43	zytrim.ti,ab,kw.	0
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	68278
45	exp inflammatory bowel disease/ or exp crohn disease/ or exp ulcerative colitis/	45
46	""inflammatory bowel disease"" .ti,ab,kw.	48900
47	"Crohn"" .ti,ab,kw.	50438
48	disease.ti,ab,kw.	2770158
49	enteritis.ti,ab,kw.	6976
50	48 or 49	2774471
51	47 and 50	49459
52	exp ulcerative colitis/ or exp inflammatory bowel disease/	85241
53	"ulcerative colitis".ti,ab,kw.	37289
54	"ulcerative colitos".ti,ab,kw.	0
55	"Idiopathic Proctocolitis".ti,ab,kw.	20
56	"Colitis Gravis".ti,ab,kw.	2
57	52 or 53 or 54 or 55 or 56	88767
58	45 or 46 or 51 or 57	108897
59	exp child/	1609574
60	""preschool child"" .ti,ab,kw.	10059
61	"child"" .ti,ab,kw.	1089792
62	"infant"" .ti,ab,kw.	291049
63	exp newborn/ or infant/	613163
64	"neonat"" .ti,ab,kw.	221822
65	exp adolescent/	1031860
66	"teenager"" .ti,ab,kw.	13556
67	59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66	2517710
68	58 and 67	15200
69	44 and 68	2050
70	exp "systematic review"/	99769
71	"systematic"" .ti,ab,kw.	311143
72	"review"" .ti,ab,kw.	1675630
73	71 and 72	128355
4	70 or 73	165644
75	exp meta analysis/	102417
76	metaanalysis.ti,ab,kw.	4810
77	"meta-analysis".ti,ab,kw.	95793
78	"meta analysis".ti,ab,kw.	95793
79	75 or 76 or 77 or 78	136715
80	74 or 79	242460
81	69 and 80	14
Zapalenie naczyń		
82	exp vasculitis/	70301
83	vasculitis.ti,ab,kw.	33388

84	Vasculitides.ti,ab,kw.	2962
85	Angiitis.ti,ab,kw.	1478
86	Angiitides.ti,ab,kw.	5
87	82 or 83 or 84 or 85 or 86	78367
88	67 and 87	10613
89	44 and 88	813
90	80 and 89	4
Nefropatia IgA		
91	exp immunoglobulin A nephropathy/	7550
92	"immunoglobulin A nephropathy".ti,ab,kw.	677
93	"immunoglobulin A nephropathy".ti,ab,kw.	677
94	"Glomerulonephritides, IgA".ti,ab,kw.	1
95	"IgA Glomerulonephritis".ti,ab,kw.	259
96	"Berger's disease* ".ti,ab,kw.	121
97	"IgA nephropathy".ti,ab,kw.	5972
98	"nephritis iga type".ti,ab,kw.	0
99	"iga type nephritis".ti,ab,kw.	0
100	"nephropathy 1 iga".ti,ab,kw.	2
101	91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100	8393
102	67 and 101	1918
103	44 and 102	105
104	80 and 103	0

9. Piśmiennictwo

ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran
ECCO/ESPGHAN 2014	Ruemmele F M, Veres G, Kolho K L et al., Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1179–1207
FDA 2014	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258794.htm
KDIGO 2012	KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, Kidney International Supplements (2012) 2, 259–274;
Rutkowska-Sak 2012	Rutkowska-Sak L, Gietka P, Małgorzata W et al., Reumatologia wieku rozwojowego, Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Reumatologia 2012; 50, 2: 142–161
WGO 2015	Bernstein C, Eliakim A, Fedail S et al., Inflammatory Bowel Disease, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, August 2015