



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Sulfasalazyna we wskazaniu:
choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**

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

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-41/2015

Raport nr: OT.4321.27.2018

Data ukończenia: 14 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż ujęte w ChPL	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	12
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	13
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	16
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	17
4. Źródła.....	18
5. Załączniki.....	19
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-41/2015, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 36/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sulfasalazyna w tabletkach doustnych we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Ze względu na fakt, iż nie jest sprecyzowane jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie, analogicznie do wcześniejszego raportu, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia (wymienione w rozdziałach poniżej).

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 4 grudnia 2018 roku przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku. W poniższym dokumencie, analogicznie do wcześniejszego raportu, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia (wymienione poniżej):

- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo nabyte,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,
- reaktywne zapalenie stawów,
- łuszczycowe zapalenie stawów.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, wyszukiwarka Google,*
- europejskie i/lub międzynarodowe: *National Institute for Health and Care Excellence, American Academy of Neurology, Association of British Neurologists', European League Against Rheumatism, British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology, Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, British Association of Dermatologists', Canadian Rheumatology Association, American College of Rheumatology, wyszukiwarka Google.*

W wytycznych dotyczących większości z uwzględnionych w opracowaniu wskazań nie ma wzmianki o sulfasalazynie, jako możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej. Wyjątek stanowią amerykańskie wytyczne SSF 2016 dotyczące postępowania w zespole Sjögrena, brytyjskie wytyczne BAD 2017 dotyczące pęcherzyca zwykłego, amerykańskie wytyczne ACR 2018 dotyczące łuszczycowego zapalenia stawów oraz europejskie wytyczne ASAS/EULAR 2016 dotyczące spondyloartropatii osiowej (do której zalicza się m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – ZZSK, łuszczycowe zapalenie stawów – ŁZS i reaktywne zapalenie stawów, jednak autorzy wskazali, że głównym celem wytycznych była aktualizacja i uporządkowanie zaleceń dot. ZZSK dlatego w niniejszym opracowaniu potraktowano te wytyczne jako zalecenia dot. ZZSK).

Autorzy ww. rekomendacji dopuszczają stosowanie sulfasalazyny w tych chorobach. Dodatkowo w polskich wytycznych PTG/PTMR 2017 odnaleziono wzmiankę o zakwalifikowaniu sulfasalazyny do grupy leków często stosowanych w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, które wykazują działanie potencjalnie hepatotoksyczne.

Autorzy wytycznych SSF 2016 rekomendują rozważenie sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w chorobie Sjogrena, o ile nieskuteczne było wcześniejsze leczenie hydroksychlorochiną, metotreksatem, kortykosteroidami lub leflunomidem. Podkreślono jednakże, że dowody na skuteczność oraz praktyka kliniczna dotycząca stosowania sulfasalazyny w tym wskazaniu są ograniczone. W wytycznych międzynarodowych Giacomelli 2017 wymieniono konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby ogółem, do których należy m.in. sulfasalazyna, jako stosowane w zespole Sjogrena.

W wytycznych BAD 2017 wskazano, że sulfasalazyna może być stosowana jako terapia adjuwantowa w leczeniu pęcherzycy zwykłej, jednak potrzebne są dalsze badania, aby rekomendować ją w tym wskazaniu. O możliwości stosowania sulfasalazyny w pęcherzycy nie wspomniano natomiast w międzynarodowych wytycznych Murell 2018.

W wytycznych dotyczących wskazań łuszczycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa sulfasalazynę wymieniono w grupie leków (np. OSMs – małe cząsteczki doustne, DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby), które mogą być stosowane w przypadku ww. chorób, jednak dowody potwierdzające skuteczność są przeważnie niskiej lub bardzo niskiej jakości. Można również rozważyć jej stosowanie u pacjentów cierpiących na spondyloartropatię osiową (głównie w przypadku ZZSK) kiedy dochodzi do obwodowego zapalenia stawów.

Dla wskazań autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka, niedokrwistość złośliwa, małopłytkowość idiopatyczna, zespół Guillaina-Barrego, zespół Goodpasture'a, bielactwo nabyte, reaktywne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz mieszana choroba tkanki łącznej nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Choroba Gravesa-Basedowa	
ETA 2018 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia nadczynności tarczycy Gravesa (choroby Gravesa-Basedowa).</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. <i>Dwóch autorów zgłosiło konflikt interesów.</i></p>
Zespół Sjogrena	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>International Consensus – Giacomelli 2017 (Międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia autoimmunizacyjnych chorób reumatologicznych (w tym m.in. zespołu Sjogrena).</u> Dowody naukowe na skuteczność konwencjonalnej terapii immunosupresyjnej w zespole Sjogrena są ograniczone ze względu na brak dużych, kontrolowanych badań klinicznych, jednak opinie ekspertów, badania niekontrolowane i praktyka kliniczna wspierają jej stosowanie.</p> <p>Podsumowanie zaleceń: DMARDs (w tym sulfasalazyna – przypis analityka) są podawane przy systemowym zajęciu organizmu chorobą. Ich stosowanie opiera się na niekontrolowanych badaniach i opiniach ekspertów (5,D).</p> <p><u>Skala siły dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1: przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne 2: przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe 3: przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne 4: opisy przypadków 5: opinie ekspertów <p><u>Skala siły rekomendacji:</u></p> <p>A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</p> <p>B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</p> <p>C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</p> <p>D: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</p> <p>Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów.</p>
<p>SSF 2016 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Sjogrena (zespołu Sjogrena).</u> Leczenie skupia się przede wszystkim na poprawie w 3 obszarach: bólu mięśniowo-szkieletowego, zmęczenia oraz zmniejszenia stosowania leków biologicznych,</p> <p>Jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego stosowane są przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs). Wśród nich wytyczne zalecają (w wymienionej kolejności):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) hydroksychlorochinę (HCQ) [siła rekomendacji - umiarkowana], 2) metotreksat (MTX) [umiarkowana], 3) HCQ + MTX [umiarkowana], 4) kortykosteroidy (w krótkim okresie) [silna], 5) kortykosteroidy (w długim okresie) [umiarkowana], 6) leflunomid [słaba], 7) sulfasalazyna (do rozważenia gdy powyższe są nieefektywne) [słaba], 8) azatiopryna [słaba], 9) możliwa zmiana kolejności powyższych leków (w niektórych przypadkach azatiopryna może być lepszym wyborem niż leflunomid lub sulfasalazyna w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego, [umiarkowana], 10) cyklosporyna [słaba]. <p>W wytycznych podkreślono, że zarówno dowody kliniczne jak i praktyka lekarska dotycząca stosowania leflunomidu, sulfasalazyny oraz azatiopryny w tej chorobie są ograniczone.</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna (strong), • umiarkowana (moderate), • słaba (weak), <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dobry (good), • umiarkowany (moderate), • niewystarczający (insufficient).
Choroba Addisona	
<p>ES 2016 (Międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pierwotnej niewydolności nadnerczy (choroby Addisona).</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>
Autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Pierwotna marskość żółciowa wątroby	
EASL 2017 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pierwotnej żółciowej marskości wątroby.</p> <p>W zaleceniach wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	
PTG/PTMR 2017 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamica dróg żółciowych (w tym m.in. z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby).</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby. Sulfasalazynę wymieniono natomiast jako lek często stosowany w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, który ma potencjalnie hepatotoksyczne działanie i może powodować polekowe uszkodzenie wątroby.</p> <p><i>Brak informacji dotyczących konfliktu interesów autorów.</i></p>
Niedokrwiłość złośliwa	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Niedokrwiłość autoimmunohemolityczna	
BCSH 2016 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia niedokrwiłości autoimmunohemolitycznej.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów.</i></p>
Małopłytkowość idiopatyczna	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Stwardnienie rozsiane	
PTN 2016 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Brak informacji dotyczących konfliktu interesów autorów.</i></p>
AAN 2018 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego u dorosłych.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i></p>
Zespół Guillaina-Barrego	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Miastenia	
AAN 2016 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia miastenii.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Brak informacji dotyczących konfliktu interesów autorów.</i></p>
Zespół Goodpasture'a	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Twardzina układowa	
EULAR 2017 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>
BSR/BHPR 2016 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu.</p> <p><i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zapalenie skórno-mięśniowe	
SHARE 2017 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego.</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. <i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>
Cukrzyca typu 1	
PTD 2018 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania u chorych na cukrzycę.</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. <i>Brak informacji dotyczących konfliktu interesów autorów.</i></p>
Pęcherzyca zwykła	
International Consensus - Murrell 2018 (Międzynarodowe)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pęcherzycy.</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. <i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>
BAD 2017 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pęcherzycy.</u> Sulfasalazyna może być stosowana jako terapia adjuwantowa w leczeniu pęcherzycy zwykłej, jednak potrzebne są dalsze badania w celu wydania rekomendacji (siła rekomendacji: brak wystarczających dowodów do wydania rekomendacji, jakość dowodów: 2-). <i>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i> <u>Siła rekomendacji:</u> A: 1) <i>Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniane jako 1++ i bezpośrednio stosowane w populacji docelowej lub 2) Systematyczny przegląd badań z randomizacją lub materiału dowodowego składającego się głównie z badań zaklasyfikowanych jako 1+, bezpośrednio stosowanych w przypadku populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub 3) Dowody pochodzące z oceny technologii NICE</i> B: 1) <i>Materiał dowodowy zawierający badania ocenione jako 2++, bezpośrednio stosowane w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub 2) Ekstrapolowany dowód z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+</i> C: 1) <i>Materiał dowodowy zawierający badania ocenione jako 2+, bezpośrednio stosowane w populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub 2) Ekstrapolowany dowód z badań ocenionych jako 2++</i> D: 1) <i>Poziom dowodów 3 lub 4 lub 2) Ekstrapolowany dowód z badań sklasyfikowanych jako 2+ lub 3) Formalny konsensus</i> D (GPP): <i>Dobra praktyka (GPP) to zalecenie dotyczące najlepszej praktyki oparte na doświadczeniu grupy opracowującej wytyczne</i> <u>Poziom dowodów:</u> 1++: <i>Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</i> 1+: <i>Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o niskim ryzyku błędu</i> 1-: <i>Metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędu</i> 2++: <i>Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</i> 2+: <i>Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</i> 2-: <i>Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku błędu i znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowo-skutkowy</i> 3: <i>Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)</i> 4: <i>Opinia eksperta, formalny konsensus</i></p>
Bielactwo nabyte	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Toczeń rumieniowaty układowy	
BSR 2018 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia tocznia rumieniowatego układowego u dorosłych.</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. <i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>
CRA 2018 (Kanada)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia tocznia rumieniowatego układowego.</u> W wytycznych nie wymieniono sulfasalazyny jako opcji terapeutycznej w tym schorzeniu. <i>Brak informacji dotyczących konfliktu interesów autorów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Łuszczycowe zapalenie stawów	
ACR 2018 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia łuszczycowego zapalenia stawów.</u></p> <p>Sulfasalazyna została wymieniona w tych wytycznych jako należąca do grupy małych cząsteczek doustnych (OSMs, oral small molecules).</p> <p>Zaleca się leczenie OSMs bardziej niż terapiami biologicznymi anti-IL-17 oraz anti-IL-12/23 w terapii początkowej (warunkowa rekomendacja, jakość dowodów: bardzo niska).</p> <p>U dorosłych pacjentów z cukrzycą należy rozpocząć terapię OSMs innymi niż metotreksat bardziej niż terapię biologiczną anti-TNF (warunkowa rekomendacja, jakość dowodów: bardzo niska).</p> <p>U dorosłych pacjentów z częstymi poważnymi infekcjami należy rozpocząć terapię OSMs bardziej niż terapię biologiczną anti-TNF (silna rekomendacja, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Silna rekomendacja: panel ekspertów był pewny, że pożądane skutki zastosowania się do zalecenia przeważają niepożądane efekty</p> <p>Warunkowa rekomendacja: panel ekspertów wierzył, że pożądane skutki zastosowania się do zalecenia prawdopodobnie przeważają niepożądane efekty</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>W wytycznych nie wyjaśniono skali jakości dowodów.</p> <p><i>Brak informacji dotyczących konfliktu interesów autorów.</i></p>
Reaktywne zapalenie stawów	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	
ASAS/EULAR 2016 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia spondyloartropatii osiowej, do której zalicza się m.in. ZZSK.</u></p> <p>Głównym celem wytycznych była aktualizacja i uporządkowanie zaleceń dot. ZZSK.</p> <p>Sulfasalazyna została wymieniona w tych wytycznych w grupie csDMARDs.</p> <p>Pacjenci z osiową chorobą zwykle nie powinni być leczeni za pomocą csDMARDs; sulfasalazynę można rozważyć u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów (1,A).</p> <p>bDMARDs należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia (przynajmniej 2 NLPZ w ciągu 4 tygodni oraz miejscowa iniekcja kortykosteroidu i/lub terapeutyczna dawka sulfasalazyny u pacjentów z dominującą postacią obwodową choroby); obecna praktyka rekomenduje rozpoczęcie leczenia od terapii anti-TNF (1,A).</p> <p><u>Skala siły dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1: przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne 2: przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe 3: przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne 4: opisy przypadków 5: opinie ekspertów <p><u>Skala siły rekomendacji:</u></p> <p>A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</p> <p>B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</p> <p>C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</p> <p>D: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</p> <p><i>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów (szczegółowe informacje na stronie: https://tinyurl.com/y8evfzer).</i></p>
Mieszana choroba tkanki łącznej	
Nie odnaleziono wytycznych dotyczących tego schorzenia.	

Skróty: ETA - European Thyroid Association, SSF - Sjogren's Syndrome Foundation, ES - Endocrine Society, EASL - European Association for the Study of the Liver, PTG/PTMR - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne / Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, BCSH - British Committee for Standards in Haematology, BAD - British Association of Dermatologists, PTN - Polskie Towarzystwo Neurologiczne, AAN - American Academy of Neurology, EULAR - European League against Rheumatism, BSR - British Society for Rheumatology, BHPR - British Health Professionals in Rheumatology, SHARE - Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe, PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. CRA - Canadian Rheumatology Association,

DMARDS - leki modyfikujące przebieg choroby, HCQ - hydroksychlorochina, MTX – metotreksat, OSMs – małe doustne cząsteczki, IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy nowotworu, csDMARDS - konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, bDMARDS – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, RCT – randomizowane badanie kliniczne, ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż ujęte w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sulfasalazynę w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 grudnia 2018 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 stycznia 2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z wybranymi chorobami autoimmunizacyjnymi (analogicznie do raportu z 2015 roku, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia, tj.:

- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo nabyte,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena,
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,
- reaktywne zapalenie stawów,
- łuszczycowe zapalenie stawów).

Interwencja: sulfasalazyna w tabletkach doustnych.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sulfasalazyny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: W niniejszym aneksie zdecydowano się nie uwzględniać dowodów naukowych niższej jakości niż w poprzednim raporcie, dlatego w przypadku większości wskazań włączano wyłącznie przeglądy

systematyczne, badania randomizowane i badania obserwacyjne. W przypadku chorób: ZZSK, ŁZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz reaktywne zapalenie stawów, wyszukiwanie ograniczono do przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne badania z randomizacją dotyczące zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), w tym 1 badanie (Damjanov 2016) porównujące sulfasalazynę (SSZ) z etanerceptem (ETZ) i 1 badanie (Khanna 2017) porównujące sulfasalazynę z placebo (PLC). Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, na temat stosowania sulfasalazyny wśród pacjentów z innymi schorzeniami autoimmunizacyjnymi wyszczególnionymi w podrozdziale 3.1.1.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Damjanov 2016 Źródło finansowania: Pfizer	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie <u>Interwencja:</u> Grupa ETR: 50 mg/tydzień Grupa SSZ: 3 g/dziennie <u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat aktywne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa nieskuteczne leczenie NLPZ (chyba, że NLPZ były przeciwwskazane) gotowość do terapii etanerceptem lub sulfasalazyną oceniona przez badacza <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych inne choroby współistniejące <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa ETR: 190 Grupa SSZ: 97	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 20% poprawę w stosunku do wartości wyjściowej zgodnie z kryteriami ASAS (ASAS20) w 16 tygodniu <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ASAS40 w 16 tygodniu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ASAS5/6 w 16 tygodniu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową remisję w 16 tygodniu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli BASDAI50 w 16 tygodniu
Khanna 2017 Źródło finansowania: Ipca Laboratories Limited	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, jednoośrodkowe badanie <u>Interwencja:</u> Grupa SSZ: początkowo 500 mg dwa razy dziennie, następnie zwiększane o 500 mg tygodniowo do dawki docelowej 2 g/dziennie Grupa PLC: placebo <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat aktywna choroba, określona przez wskaźnik BASDAI jako ≥ 4 dominujące objawy osiowe <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży lub karmiące pacjenci przyjmujący kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne pacjenci uczuleni na leki sulfonamidowe niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej obecność aktywnej infekcji jakakolwiek współistniejąca choroba układowa, która utrudnia uczestnictwo w badaniu <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa SSZ: 33 Grupa PLC: 34	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana nasilenia choroby oceniana na skali ASDAS po 6 mies. terapii pomiędzy grupą leczoną i kontrolną <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana we wskaźnikach BASDAI i BASMI po 6 mies. terapii pomiędzy obiema grupami różnica w odpowiedzi na leczenie w oparciu o czas trwania choroby mierzony zmianami w ASDAS i BASDAI

Skróty: ETR – etanercept, SSZ – sulfasalazyna, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PLC – placebo, ASAS - Międzynarodowe Towarzystwo Badania Spondyloartropatii (ang. Assessment in SpondyloArthritis International Society), BASDAI - wskaźnik oceny aktywności choroby (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS - wskaźnik oceny aktywności choroby (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASMI - indeks oceny ruchomości kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem. Wyniki badania Damjanov 2016 prezentowano w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (16 tygodni).

Przeżycie całkowite

W badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego.

Jakość życia

Jakość życia pacjentów oceniano jedynie w badaniu Damjanov 2016 za pomocą formularza EuroQol-5D (EQ-5D index, EQ-5D VAS) oraz formularza SF-36. Ocena następowała w 16 tygodniu leczenia.

Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym, który można stosować powyżej 12. roku życia. Składa się z dwóch części. Pierwsza, opisowa, obejmuje ocenę jakości życia w 5 domenach (wymiarach), takich jak: mobilność, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy z wymiarów respondent może ocenić na jednym z trzech (wersja kwestionariusza EQ-5D-3L) lub pięciu (wersja kwestionariusza EQ-5D-5L) poziomów, stawiając krzyżyk w okienku odpowiednim dla danego poziomu odczuwania dolegliwości. Część druga kwestionariusza to wizualna skala analogowa (VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest również wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej, opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-index). Liczba ta przyjmuje wartości od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 1 (najlepszy stan zdrowia).

Składający się z 36 pytań kwestionariusz SF-36 jest narzędziem ogólnym do pomiaru jakości życia zależnej od stanu zdrowia u osób powyżej 18 roku życia. Składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii dotyczących domeny fizycznej (SF-36 PCS): funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, oraz domeny psychicznej (SF-36 MCS): wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, witalność. Osobno oceniane jest pytanie 2, czyli ocena aktualnego stanu zdrowia w porównaniu do stanu zdrowia sprzed roku. Im wyższy wskaźnik, tym bardziej pozytywna jest samoocena badanego. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik to 103 punkty.

Wśród pacjentów z badania Damjanov 2016 nastąpiła poprawa jakości życia we wszystkich domenach zarówno wg kwestionariusza EQ-5D jak i SF-36, przy czym poprawa ta była mniejsza w grupie pacjentów leczonych sulfasalazyną niż w grupie leczonej etanerceptem. Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie wszystkich kwestionariuszy dotyczących jakości życia.

Tabela 3. Jakość życia pacjentów poddawanych terapii SSZ i etanerceptem (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ Średnia zmiana (SD*) N=97	ETR Średnia zmiana (SD*) N=190	MD* (95% CI)
Ocena jakości życia wg EQ-5D index	16 tyg.	0,18 (0,30)	0,26 (0,41)	-0,08 (-0,17; 0,01) p=0,089
Ocena jakości życia wg EQ-5D VAS		17,2 (27,58)	24,6 (34,46)	-7,4 (-15,3; 0,5) p=0,066
Ocena jakości życia wg SF-36 PCS		8,0 (10,83)	10,8 (12,4)	-2,8 (-5,71; 0,11) p=0,059
Ocena jakości życia wg SF-36 MCS		2,9 (12,80)	5,5 (15,16)	-2,6 (-6,12; 0,92) p=0,148

* obliczenia własne analityków

Skróty: SSZ - sulfasalazyna, ETR - etanercept, SD - standardowe odchylenie, EQ-5D - Europejski kwestionariusz oceny jakości życia – Euro-Quality of Life Questionnaire, VAS - wizualna skala analogowa, SF-36 - kwestionariusz służący do oceny jakości życia, SF-36 PCS - komponenta zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36, SF-36 MCS - komponenta zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36.

Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego skuteczność leczenia oceniana była wg wskaźnika BASDAI (*ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), ASDAS (*ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) oraz kryteriów ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society).

Odpowiedź ASDAS

Przy obliczaniu wskaźnika ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) uwzględnia się: nasilenie bólu pleców, czas trwania sztywności porannej, ocenę aktywności choroby przez pacjenta oraz nasilenie bólu i obrzęków stawów obwodowych (wszystkie zmienne wyrażone w 10-punktowej skali numerycznej lub VAS 0– 100 mm) oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB). Punkty odjęcia dla aktywności choroby to:

- <1,3 – brak aktywności,
- 1,3-2,0 umiarkowana aktywność,
- 2,1–3,5 wysoka aktywność,
- >3,5 bardzo wysoka aktywność.

Zmniejszenie wyniku ASDAS o co najmniej o 1,1 pkt oznacza klinicznie istotną poprawę, a o co najmniej 2 punkty – znaczną poprawę.

W badaniu Khanna 2017 średnia poprawa wartości wskaźnika ASDAS była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów leczonych sulfasalazyną w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź ASDAS (Khanna 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ średnia zmiana (SD) N=31	PLC średnia zmiana (SD) N=33	MD* (95% CI)
Zmiana aktywności choroby wg ASDAS	6 mies.	1,33 (0,38)	0,75 (0,23)	0,58 (0,43; 0,73) p<0,001

* obliczenia własne analityków

Szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy (ASDAS>1,1) była istotnie statystycznie większa w grupie SSZ w porównaniu do grupy PLC. U żadnego z pacjentów w obu grupach nie odnotowano remisji, mierzonej wartością ASDAS<1,3.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności - klinicznie istotna zmiana wg ASDAS (Khanna 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ liczba pacjentów* (%) N=31	PLC liczba pacjentów* (%) N=33	OR* (95% CI)
Klinicznie istotna zmiana wg ASDAS	16 tyg.	21 (68)	5 (15)	11,76 (3,49; 39,57) p<0,001

* obliczenia własne analityków

Odpowiedź ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6

Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:

- całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona);
- globalna ocena zdrowia przez pacjenta (wizualna skala analogowa);
- niepełnosprawność funkcjonalna – złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI;
- zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5. i 6. podpunktu skali BASDAI).

Odpowiedź ASAS 20 oznacza pacjentów z minimum 20-procentową poprawą, a odpowiedź ASAS 40 - minimum 40-procentową poprawę wg ww. kryteriów. Aby osiągnąć poprawę ASAS 5/6, powinna nastąpić poprawa o co najmniej 20% w minimum pięciu z sześciu domen (powyższe plus 2 domeny: ruchomość kręgosłupa oraz poziom białka C-reaktywnego).

W badaniu Damjanov 2016, szansa uzyskania przynajmniej 20% poprawy choroby mierzonej wg kryteriów ASAS była istotnie statystycznie mniejsza w grupie SSZ niż w grupie ETR. Podobne wyniki odnotowano w przypadku odpowiedzi ASAS 40 i ASAS 5/6.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź ASAS 20 (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ liczba pacjentów* (%) N=97	ETR liczba pacjentów* (%) N=190	OR* (95% CI)
Uzyskanie ≥ 20% poprawy wg. ASAS (ASAS 20)	16 tyg.	60 (62)	150 (79)	0,43 (0,25; 0,74) p=0,002

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ liczba pacjentów* (%) N=97	ETR liczba pacjentów* (%) N=190	OR* (95% CI)
Uzyskanie \geq 40% poprawy wg. ASAS (ASAS 40)	16 tyg.	34 (35)	124 (65)	0,29 (0,17; 0,48) p<0,001
Ocena aktywności choroby wg ASAS 5/6	16 tyg.	25 (26)	91 (48)	0,38 (0,22; 0,65) p<0,001

* obliczenia własne analityków

Odpowiedź BASDAI

Wskaźnik BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), przyjmuje wartość od 0 (choroba nieaktywna) do 10 (najbardziej aktywna postać). Obliczany jest na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu o wizualną skalę VAS od 0 do 10 cm, a wskaźnik jest średnią wartością wyników ze wszystkich 6 pytań. BASDAI 50 oznacza poprawę wyniku na skali BASDAI o przynajmniej 50%.

W badaniu Khanna 2017 po 6 miesiącach leczenia, w grupie sulfasalazyny odnotowano istotnie statystycznie większą średnią poprawę wskaźnika BASDAI w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź BASDAI (Khanna 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ średnia zmiana (SD) N=31	PLC średnia zmiana (SD) N=33	MD* (95% CI)
Zmiana aktywności choroby wg BASDAI	6 mies.	3,29 (0,97)	1,47 (0,99)	1,82 (1,34; 2,3) p<0,001

* obliczenia własne analityków

W badaniu Damjanov 2016 po 16 tygodniach leczenia średnia poprawa wskaźnika BASDAI była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów leczonych sulfasalazyną niż w grupie leczonej etanerceptem.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź BASDAI (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ średnia zmiana [%] N=97	ETR średnia zmiana [%] N=190	Wartość p*
Poprawa wyniku wg skali BASDAI	16 tyg.	39	57	p<0,001

* dane z publikacji

W tym samym badaniu szansa uzyskania co najmniej 50-procentowej poprawy wskaźnika BASDAI była istotnie statystycznie mniejsza wśród pacjentów leczonych sulfasalazyną niż w grupie leczonej etanerceptem.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź BASDAI 50 (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ liczba pacjentów* (%) N=97	ETR liczba pacjentów* (%) N=190	OR* (95% CI)
Poprawa wyniku na skali BASDAI o przynajmniej 50% (BASDAI 50)	16 tyg.	41 (42)	125 (66)	0,38 (0,23; 0,63) p<0,001

* obliczenia własne analityków

Odpowiedź BASMI

Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus–ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.

W badaniu Khanna 2017 po 6 miesiącach leczenia, w grupie leczonej sulfasalazyną odnotowano istotnie statystycznie większą średnią poprawę wskaźnika BASMI w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź BASMI (Khanna 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ średnia zmiana (SD) N=31	PLC średnia zmiana (SD) N=33	MD* (95% CI)
Ocena aktywności choroby wg BASMI	6 mies.	3,10 (0,87)	1,32 (0,88)	1,78 (1,35; 2,21) p<0,001

* obliczenia własne analityków

W badaniu Damjanov 2016 po 16 tygodniach leczenia średnia poprawa wskaźnika BASMI była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów leczonych sulfasalazyną niż w grupie leczonej etanerceptem.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź BASMI (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ średnia zmiana [%] N=97	ETR średnia zmiana [%] N=190	Wartość p*
Poprawa wyniku wg skali BASMI	16 tyg.	11	24	p=0,002

* dane z publikacji

Odpowiedź BASFI

Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o wizualną skalę analogową w punktacji od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 brak możliwości wykonania takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 pytań.

W badaniu Damjanov 2016 po 16 tygodniach leczenia poprawa wskaźnika BASFI była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów leczonych sulfasalazyną niż w grupie leczonej etanerceptem.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź BASFI (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	SSZ zmiana wskaźnika [%] N=97	ETR zmiana wskaźnika [%] N=190	Wartość p*
Poprawa wyniku wg skali BASFI	16 tyg.	34	51	p<0,001

* dane z publikacji

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania Damjanov 2016, porównującego sulfasalazynę z etanerceptem. W badaniu Khanna 2017 nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa.

Zgony

W badaniu nie odnotowano zgonów.

Działania niepożądane

W badaniu nie odnotowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sulfasalazyny.

Zdarzenia niepożądane

W trakcie leczenia sulfasalazyną zdarzenia niepożądane wystąpiły u 54% pacjentów. U 2 osób odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, a 6 osób przerwało leczenie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Dla żadnego z ww. punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie większego ryzyka wystąpienia w grupie SSZ w porównaniu do grupy ETR. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Do najczęściej ($\geq 5\%$ pacjentów) występujących zdarzeń niepożądanych w grupie sulfasalazyny należały: infekcje górnych dróg oddechowych (9% pacjentów), bóle głowy (11%) i nudności (10%).

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (Damjanov 2016)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	n/N* (%)		RR (95% CI) p
		SSZ	ETR	
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia	16	53/97 (54)	107/190 (56)	0,97 (0,78; 1,21) p=0,788
Przerwanie terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia		6/97 (6)	8/190 (4)	1,47 (0,52; 4,11) p=0,464
Ciężkie zdarzenia niepożądane		2/97 (2)	4/190 (2)	0,98 (0,18; 5,25) p=0,981

*Obliczenia własne na podstawie podanych w publikacji odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych w odniesieniu do raportu AOTMiT-OT-434-41/2015 odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Oba badania dotyczą stosowania sulfasalazyny (SSZ) wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czyli tylko jednej z chorób autoimmunizacyjnych, których dotyczy niniejsze zlecenie. W badaniach tych porównywano skuteczność SSZ z etanerceptem (Damjanov 2016) lub z placebo (Khanna 2017). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r., etanercept jest lekiem refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego B.36 "Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)".

Na podstawie wyników badania Khanna 2017 wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wskaźników ASDAS, BASDAI i BASMI w grupie leczonej SSZ w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W grupie SSZ odnotowano również istotnie statystycznie większą, niż w grupie PLC, szansę wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wskaźnika ASDAS.

Natomiast w badaniu Damjanov 2016 w grupie leczonej SSZ wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę uzyskania 20-procentowej, 40-procentowej i 5/6 poprawy wg kryteriów ASAS oraz 50-procentowej poprawy w skali BASDAI niż w grupie leczonej etanerceptem. Również średnia poprawa wskaźników BASDAI, BASMI i BASFI była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów leczonych SSZ niż w grupie leczonej ETR.

W ramach badania Damjanov 2016 oceniano również jakość życia pacjentów wg kwestionariuszy EQ-5D oraz SF-36. Zarówno w grupie leczonej sulfasalazyną jak i etanerceptem nastąpiła poprawa jakości życia, ale różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ocenianego leku raportowano jedynie w badaniu Damjanov 2016. W badaniu nie odnotowano zgonów ani działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sulfasalazyny. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 54% pacjentów (w tym u dwóch pacjentów były one ciężkie), a 6 osób przerwało udział w badaniu. Dla żadnego z ww. punktów końcowych nie odnotowano istotnie statystycznie większego ryzyka wystąpienia w grupie sulfasalazyny w porównaniu do grupy etanerceptu. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie sulfasalazyny należały infekcje górnych dróg oddechowych (9% pacjentów), bóle głowy (11% pacjentów) i nudności (10% pacjentów).

Główne ograniczenie analizy stanowi brak odnalezienia najnowszych badań na temat skuteczności sulfasalazyny w większej liczbie schorzeń autoimmunizacyjnych poza ZZSK.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
AAN 2016	International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive summary. 2016 American Academy of Neurology.
AAN 2018	Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. 2018 American Academy of Neurology
ACR 2018	2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis
ASAS/EULAR 2016	2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis
BAD 2017	British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. British Journal of Dermatology (2017) 177, pp1170–1201
BCSH 2016	British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. British Journal of Haematology, 2017, 176, 395–411
BSR 2018	The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology
BSR/BHPR 2016	BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology
CRA 2018	Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. DOI: 10.3899/jrheum.171459
EASL 2017	EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 145–172.
ES 2016	S. Bornstein et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2016
ETA 2018	George J. Kahaly, Luigi Bartalena, Lazlo Hegedüs, Laurence Leenhardt, Kris Poppe, Simon H. Pearce. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism.
EULAR 2017	Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.
PTD 2018	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2018, tom 4, nr 1.
PTG/PTMR 2017	Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ. 2017
PTN 2016	Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. ISSN 1734–5251
SHARE 2017	Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:329–340. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis
SSF 2016	F. Vivino et al. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease 2016
Badania pierwotne i wtórne	
Damjanov 2016	N. Damjanov et al. Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia. DOI 10.1007/s00296-016-3452-0
Khanna 2017	Khanna Sharma et al. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. 2017 Asia Pacific League of Associations for Rheumatology and John Wiley & Sons Australia, Ltd

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 14. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dn. 26 października 2018 r.).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
12.1. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego								
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,36	47,63	57,20	57,20	ryczałt	3,20
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	24,41	25,63	31,93	30,14	ryczałt	4,99
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	50,69	60,27	60,27	ryczałt	3,20
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	25,46	31,76	30,14	ryczałt	4,82
Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	23,81	30,11	30,11	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (autoimmune) AND (disease or diseases)	140710
#2	Search (((((Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma)) OR (Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis)) OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or addison disease)) OR (Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis, Autoimmune)	657422
#3	Search (((((((Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma)) OR (Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis)) OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or addison disease)) OR (Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis, Autoimmune)))) OR ((autoimmune) AND (disease or diseases))	752761
#4	Search ((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine)	6064
#5	Search (((((((Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma)) OR (Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis)) OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or addison disease)) OR (Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis, Autoimmune)))) OR ((autoimmune) AND (disease or diseases)))) AND (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine)) Sort by: PublicationDate	236
#6	Select 29 document(s) - 1/1/2016 - 12/3/2018	29

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine))	6065
#2	Search (psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis)	48575
#3	Search (((psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis)) AND (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine))) Sort by: PublicationDate	706
#4	Select 76 document(s)	76

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp salazosulfapyridine/	21506
2	(sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine).ab,kw,ti.	1909
3	1 or 2	21718
4	exp autoimmune disease/	466374
5	autoimmune diseases.ab,kw,ti.	47187
6	(Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma or Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or Addison disease or Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis).ab,kw,ti.	424644
7	4 or 5 or 6	830443
8	3 and 7	10253

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 07.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp salazosulfapyridine/	21506
2	(sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine).ab,kw,ti.	1909
3	1 or 2	21718
4	psoriatic arthritis.ab,kw,ti.	14471
5	reactive arthritis.ab,kw,ti.	3044
6	juvenile idiopathic arthritis.ab,kw,ti.	9495
7	ankylosing spondylitis.ab,kw,ti.	18256
8	4 or 5 or 6 or 7	40435
	3 and 8	2728

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine	840
#2	autoimmune diseases	1684
#3	Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma or Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or Addison disease or Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis	59429
#4	#2 or #3	60396

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#1 and #4	62

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 07.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine	840
#2	psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis	4347
#3	#1 and #2	236