



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sulfasalazinum
we wskazaniach:
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

Opracowanie nr: OT.4221.35.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.27.2018)

Data ukończenia: 2 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	14
5.1. Wykaz leków zawierających <i>sulfasalazinum</i> finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.27.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 355/2018¹ w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sulfasalazinum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii> (data dostępu: 17.08.2021 r.)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 18-24.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. W niniejszym dokumencie, analogicznie do poprzedniego raportu, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia:

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii;
- zagraniczne: National Institute for Health and Care Excellence, American Academy of Neurology, Association of British Neurologists, European League Against Rheumatism, British Society for 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.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: sulfasalazyna, sulfasalazine, SSZ, wytyczne, zalecenia, rekomendacje, konsensus, stanowisko, leczenie, guideline, management, recommendation, consensus, statement, treatment (w połączeniu z nazwą schorzenia, odpowiednio, po polsku lub po angielsku).

Odnaleziono łącznie 17 dokumentów odnoszących się do 13 schorzeń: autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka, bielactwo nabyte, cukrzyca typu 1, ŁZS, miastenia, MIZS, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, pęcherzyca zwykła, SM, twardzina układowa, zespół Guillaina-Barrego, zespół Sjögrena, ZZSK. Dla pozostałych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Addisona, choroba Gravesa-Basedowa, małopłytkowość idiopatyczna, mieszana choroba tkanki łącznej, niedokrwistość złośliwa, pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, reaktywne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół Goodpasture'a) nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po roku 2018.

W dokumentach NHS Basingstoke, Southampton & Winchester District 2013 (aktualizacja 2020) oraz NHS Buckinghamshire 2011 (aktualizacja 2020) stosowanie sulfasalazyny jest zalecane w niezarejestrowanych wskazaniach – seronegatywnych spondyloartropatiach, do których zalicza się: ZZSK, ŁZS, choroba zapalna jelit ze współwystępującym zapaleniem stawów, reaktywne zapalenie stawów, niezróżnicowane spondyloartropatie oraz nieradiograficzne osiowe spondyloartropatie, obwodowe spondyloartropatie i młodzieńcze spondyloartropatie².

Odnalezione wytyczne odnoszące się do stosowania sulfasalazyny lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) do których zalicza się SSZ, dotyczą wyłącznie chorób reumatycznych: łuszczykowego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Zgodnie z wytycznymi zaleca się stosowanie SSZ na wczesnym etapie rozwoju choroby, jeśli stosowanie NLPZ nie przynosi oczekiwanych efektów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka	
AIGO/ SIED/ SIGE/ SIMI 2019 (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
bielactwo nabyte	
PTD 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
cukrzyca typu 1	
KLRwP/ PTD 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
łuszczykowe zapalenie stawów	
NHS Wye Valley 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Stosowanie SSZ jest wskazane w ŁZS i RZS, w dawce 500 mg dziennie. Można zwiększyć dawkę o 500 mg co tydzień, do osiągnięcia 1 g dwa razy dziennie. W razie potrzeby można dalej zwiększać dawkę do 1,5-2 g dwa razy dziennie. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>
NHS Basingstoke, Southampton & Winchester District 2013 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)	Stosowanie SSZ jest zalecane we wskazaniach zarejestrowanych (RZS, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz niezarejestrowanych (seronegatywne spondyloartropatie: m.in. ŁZS). Dawkowanie: początkowa dawka wynosi 500 mg na dobę, może być zwiększana o 500 mg tygodniowo do 2-3 g na dobę w dawkach podzielonych. Leczenie i dobieranie dawek powinno być prowadzone pod opieką specjalisty. Preferowane są powlekanie preparaty

² na podstawie publikacji Sen R, Goyal A, Bansal P, et al. Seronegative Spondyloarthritis; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/> (data dostępu: 27.08.2021 r.)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>dojelitowe. Należy równocześnie stosować NLPZ i leki przeciwbólowe, co najmniej do momentu zauważenia odpowiedzi u pacjenta.</p> <p>Wytyczne dotyczą tylko leczenia dorosłych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>NHS Buckinghamshire 2011 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Stosowanie SSZ jest zalecane we wskazaniach zarejestrowanych (RZS, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz niezarejestrowanych (seronegatywne spondyloartropatie: m.in. ŁZS). W ciężkich postaciach chorób reumatycznych SSZ można stosować w kombinacji z innymi DMARD. Dawkowanie: dawki należy zwiększać powoli. Początkowo podaje się 500 mg raz dziennie, w drugim tygodniu 500 mg dwa razy dziennie, w trzecim 1 g rano i 500 mg wieczorem, w czwartym 1 g dwa razy dziennie. Wyjątkowo można stosować dawkę 3 g na dobę.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>EULAR 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>U pacjentów z zapaleniem wielostawowym DMARD należy wprowadzić* szybko# – MTX jest preferowany u osób z istotnymi zmianami skórnymi*. [1b*, 5#; B; 9,5 (0,8)]</p> <p>U pacjentów z zajęciem jednym lub kilkoma stawami, szczególnie ze złymi czynnikami prognostycznymi, należy rozważyć wprowadzenie DMARD. [4; C; 9,3 (1,0)]</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>1b randomizowane badania kliniczne 2 badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe 3 przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych 4 serie przypadków 5 opinie ekspertów bez oceny krytycznej</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>B spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1 C badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3</p> <p><i>Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</i></p>
miastenia	
<p>Narayanaswami 2016 (aktualizacja 2020) (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.</p>
młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów	
<p>ACR/ AF 2019 (Ameryka Północna)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Ogólne zalecania:</u></p> <p>Warunkowo zaleca się stosowanie MTX zamiast LEF i SSZ (z powodu dowodów niskiej jakości dla stosowania SSZ).</p> <p><u>Rekomendacje dotyczą dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem wielostawowym:</u></p> <p>Początkowa terapia u wszystkich pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Silnie zaleca się stosowanie DMARD zamiast monoterapii NLPZ. (dowody średniej jakości) Warunkowo zaleca się stosowanie monoterapii MTX zamiast terapii potrójnej DMARD (MTX, LEF, SSZ). (dowody niskiej jakości) <p>Początkowa terapia u pacjentów, u których nie występują czynniki ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Warunkowo zaleca się stosowanie DMARD zamiast terapii biologicznych. (dowody niskiej jakości) <p>Początkowa terapia u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Warunkowo zaleca się stosowanie DMARD zamiast terapii biologicznych – z zastrzeżeniem, że w przypadku niektórych sytuacji terapia biologiczna może być preferowana. (dowody niskiej jakości) <p><u>Rekomendacje dotyczą dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych:</u></p> <p>U pacjentów, u których nie odnotowano poprawy po zastosowaniu NLPZ, warunkowo zaleca się stosowanie SSZ, jeśli mają przeciwwskazania do stosowania TNFi (lub nie odnotowano poprawy po zastosowaniu kilku TNFi). (dowody niskiej jakości)</p> <p><u>Rekomendacje dotyczą dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem przyczepów ścięgniastych:</u></p> <p>U pacjentów, u których nie odnotowano poprawy po zastosowaniu NLPZ, warunkowo zaleca się stosowanie TNFi zamiast MTX i SSZ. (dowody niskiej jakości)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych, zgodnie z klasyfikacją GRADE:</i></p> <p>wysokiej/ średniej/ niskiej/ bardzo niskiej jakości</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>silna za/przeciw – panel ma pewność, że pożądane efekty przewyższają niepożądane (lub odwrotnie), oparta o dowody wysokiej/średniej jakości lub doświadczenia ekspertów z panelu</i></p> <p><i>warunkowa – panel sądzi, że pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane (lub odwrotnie), oparta o dowody niskiej/bardzo niskiej jakości</i></p>
niedokrwistość autoimmunohemolityczna	
<p>FICM 2019 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
pęcherzyca zwykła	
<p>EADV 2020 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
stwardnienie rozsiane	
<p>PTN 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
twardzina układowa	
<p>SHARE 2021 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
zespół Guillaina-Barrego	
<p>Leonhard 2019 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
zespół Sjögrena	
<p>EULAR 2019 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
<p>BSR 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	
<p>ACR/ SSA/ SRTN 2019 (Ameryka Północna) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia osób dorosłych:</u></p> <p>U pacjentów z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zaleca się leczenie SSZ, MTX lub TOF. SSZ lub MTX należy stosować u pacjentów z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy TNFi są niedostępne. (dowody jakości od bardzo niskiej do średniej)</p> <p>U osób z aktywną nieradiograficzną osiową spondyloartropatią pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zaleca się leczenie SSZ, MTX lub TOF. (dowody bardzo niskiej jakości)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych, zgodnie z klasyfikacją GRADE:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>wysokiej/ średniej/ niskiej/ bardzo niskiej jakości</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>silna za/przeciw – panel ma pewność, że pożądanе efekty przewyższają niepożądane (lub odwrotnie), oparta o dowody wysokiej/średniej jakości</i></p> <p><i>warunkowa – panel sądzi, że pożądanе efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane (lub odwrotnie), oparta o dowody niskiej/bardzo niskiej jakości</i></p>

Skróty: ACR – American College of Rheumatology; AF – Arthritis Foundation; AIGO – Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists; BSR – British Society for Rheumatology; DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*); EADV – European Academy of Dermatology and Venereology; EULAR – European League Against Rheumatism; FICM – First International Consensus Meeting; KLRwP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LEF – leflunomid; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; MTX – metotreksat; NHS – National Health Service; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; PTD – Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SHARE – Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe; SIED – Italian Society of Digestive Endoscopy; SIGE – Italian Society of Gastroenterology; SIMI – Italian Society of Internal Medicine; SRTN – Spondyloarthritis Research and Treatment; SSA – Spondylitis Association of America; SSZ – sulfasalazyna; TOF – tofacytynib; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż ujęte w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.08.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 3.12.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.27.2018.

Przyjęto identyczne kryteria włączenia badań do analizy jak w opracowaniu z 2018 r., tj.:

Populacja: pacjenci z wybranymi chorobami autoimmunizacyjnymi (analogicznie do raportu z 2018 roku, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia) tj.:

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

Interwencja: sulfasalazyna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: W niniejszym aneksie nie uwzględniano 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, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie Tarkiainen 2019, w którym przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) pochodzące z randomizowanego badania ACUTE-JIA (Tynjala 2011). Do badania włączono 60 pacjentów z nowo rozpoznanym MIZS, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: grupy otrzymującej infliksymab z metotreksatem (IFX+MTX), grupy otrzymującej potrójną terapię: metotreksatem, hydroksychlorochiną i sulfasalazyną lub do grupy otrzymującej monoterapię metotreksatem (MTX). W związku z brakiem informacji na temat stosowania sulfasalazyny w monoterapii zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników badania.

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, które zostałyby opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.27.2018.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W badaniu Tarkiainen 2019 jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. Health-related Quality of Life, HrQoL) mierzono z wykorzystaniem Child Health Questionnaire (CHQ)-PF50³, który wypełniany był przez rodziców dzieci włączonych do badania w czasie 7 wizyt (w tygodniu: 0, 6, 12, 24, 36, 48 i 52). Na początku badania (tydzień 0) kwestionariusz został wypełniony przez rodziców wszystkich dzieci włączonych do badania (n=60) – zakładane leczenie otrzymywało 16 pacjentów z grupy terapii trójlekowej (IFX+MTX+SSZ), 20 pacjentów z grupy IFX+MTX i 11 pacjentów z grupy MTX (z powodu braku skuteczności leczenie przerwało 3 pacjentów w grupie terapii trójlekowej i 8 pacjentów w grupie MTX; z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwał 1 pacjent w grupie trójlekowej i 1 pacjent w grupie MTX). W publikacji Tarkiainen 2019 podano informacje, że w grupie terapii trójlekowej częściej niż w innych grupach występowały nudności, natomiast w grupie MTX częściej występowały infekcje i przejściowe podwyższenie enzymów wątrobowych (brak danych liczbowych).

Średnia wartość punktacji w domenie PhS w grupie terapii trójlekowej wyniosła na początku badania (*baseline*) 28,8 (w grupie IFX+MTX: 28,2; w grupie MTX: 21,9; brak IS różnic między porównywanymi grupami – p=0,46), natomiast w 54. tygodniu wyniosła 49,9 (w grupie IFX+MTX: 49,9; w grupie MTX: 49,3; brak IS różnic między porównywanymi grupami – p=0,98). W domenie PsS wartość punktacji na początku badania wyniosła w grupie terapii trójlekowej 48,9 (w grupie IFX+MTX: 51,4; w grupie MTX: 52,8; brak IS różnic między porównywanymi grupami – p=0,28), natomiast w 54. tygodniu wyniosła 55,0 (w grupie IFX+MTX: 54,9; w grupie MTX: 54,1; brak IS różnic między porównywanymi grupami – p =0,89). W każdej z analizowanych grup wartości punktowe ocenianych domen wykazały wzrost, co wskazuje na lepszą jakość życia pacjentów w porównaniu do *baseline*.

Autorzy badania wskazują, że wczesne i intensywne zastosowanie analizowanych terapii na początkowym etapie choroby jest efektywne w zakresie poprawy jakości życia.

³ **CHQ** to międzynarodowe, zwalidowane i ogólne narzędzie wykorzystywane w badaniach dot. HrQoL. Kwestionariusz obejmuje 50 pytań, może być stosowany u dzieci od 5 do 18 roku życia. Pytania są pogrupowane w 15 kategorii (domen), takich jak: ogólne zdrowie dziecka, ocena zdrowia fizycznego i psychicznego dziecka, witalność, odczuwanie bólu i dyskomfortu, relacje z rodziną i przyjaciółmi, odżywianie się, prace domowe, zainteresowania, nastrój, mobilność, sen i odpoczynek, środowisko, zdolność uczenia się – w każdej z nich można uzyskać od 0 do 100 punktów. Wyniki przedstawiane są w dwóch wystandaryzowanych domenach: fizycznej (Physical Summary Score, **PhS**) oraz psychospołecznej (Psychosocial Summary Score, **PsS**). Średnia wartość punktacji w obu domenach w populacji generalnej USA wyniosła 53,0 (SD=8,8) dla PhS oraz 51,2 (SD=9,1) dla PsS. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.

4. Źródła

Badania pierwotne

- Tarkiainen 2019 Tarkiainen, M., Tynjälä, P., Vähäsalo, P., Kröger, L., Aalto, K., & Lahdenne, P. (2019). Health-related quality of life during early aggressive treatment in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results from randomized controlled trial. *Pediatric Rheumatology*, 17(1), 1-6.

Rekomendacje kliniczne

- ACR/ AF 2019 Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al, 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021516; PMCID: PMC6561125.
- ACR/ SSA/ SRTN 2019 Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al, 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1599-1613. doi: 10.1002/art.41042. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31436036; PMCID: PMC6764882.
- AIGO/ SIED/ SIGE/ SIMI 2019 Lahner E, Zagari RM, Zullo A, et al, Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019 Dec;51(12):1621-1632. doi: 10.1016/j.dld.2019.09.016. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31635944.
- BSR 2021 Price E, Allen A, Rauz S, et al, The management of Sjögren's syndrome: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2122-2127. doi: 10.1093/rheumatology/keaa870. PMID: 33331922.
- EADV 2020 Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al, Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877.
- EULAR 2019 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al, EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31672775.
- EULAR 2020 Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al, EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159. PMID: 32434812; PMCID: PMC7286048.
- FICM 2019 Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020 May;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31839434.
- KLRwP/ PTD 2019 Fabian W., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Zespół ds. Zaleceń KLRwP, Zespół ds. Zaleceń PTD, Zasady postępowania w cukrzycy. Zalecenia dla lekarzy POZ — 2019 rok. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zalecane przez konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej i w dziedzinie diabetologii, *Choroby Serca i Naczyń* 2019;16(2):73-111.
- Leonhard 2019 Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al, Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31541214; PMCID: PMC6821638.
- Narayanaswami 2016 (aktualizacja 2020) Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al, International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.
- NHS Basingstoke, Southampton & Winchester District 2013 (aktualizacja 2020) NHS Basingstoke, Southampton & Winchester District Prescribing Committee, Shared Care Guideline for Sulfasalazine, 2020

NHS Buckinghamshire 2011 (aktualizacja 2020) Hall J., Magliano M., Sulfasalazine for Use in Rheumatology and Gastroenterology - Shared Care Protocol, Buckinghamshire Healthcare NHS Trust/Buckinghamshire Clinical Commissioning Group, September 2020

NHS Wye Valley 2019 Peall A., et al, Updated guidelines for the prescription and monitoring of non-biologic DMARDs, NHS Wye Valley, April 2019

PTD 2019 Czajkowski R., Placek W., Flisiak I., et al, Vitiligo. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 1–15. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83440>.

PTN 2019 Zakrzewska-Pniewska B., Adamczyk-Sowa M., Broła W., et al, Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, *Pol. Przegl. Neurol* 2019;15(4):191-217. DOI: 10.5603/PPN.2019.0033

SHARE 2021 Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F, et al, Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):1651-1658. doi: 10.1093/rheumatology/keaa584. PMID: 33147624.

Pozostałe publikacje

Raport nr OT.4321.27.2018 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.

StatPearls 2021 Sen R, Goyal A, Bansal P, et al. Seronegative Spondyloarthritis. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/> (data dostępu: 27.08.2021 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających *sulfasalazinum* finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
12.1. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego								
Salazopiryn EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	05909990864423	45,20	47,46	56,94	56,94	ryczałt	3,20
Salazopiryn EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	05909990864416	23,22	24,38	30,61	29,05	ryczałt	4,76
Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990283323	48,17	50,58	60,06	58,10	ryczałt	5,16
Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990283316	24,14	25,35	31,58	29,05	ryczałt	5,73
Sulfasalazyn Krka, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990283217	22,68	23,81	30,04	29,05	ryczałt	4,19

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	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 Salazopiryn or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine))	391
#2	((((((((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 Salazopiryn or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine)) Filters: from 2018 - 2021	63

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis))) AND (((sulfasalazine or Salazopiryn or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine))	793
#2	(((psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis))) AND (((sulfasalazine or Salazopiryn or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine)) Filters: from 2018 - 2021	98

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp salazosulfapyridine/	30 876
#2	(sulfasalazine or Salazopiryn or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine).ab,kw,ti.	4 865
#3	1 or 2	32 147

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	exp autoimmune disease/	1 123 215
#5	autoimmune diseases.ab,kw,ti.	113 103
#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.	1 266 258
#7	4 or 5 or 6	2 064 792
#8	3 and 7	13 297
#9	8 and 2018:2022.(sa_year).	1 958

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp salazosulfapyridine/	30 876
#2	(sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine).ab,kw,ti.	4 865
#3	1 or 2	32 147
#4	(psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis).ab,kw,ti.	99 589
#5	3 and 4	3 583
#6	5 and 2018:2022.(sa_year).	681

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw	1 326
#2	(Salazosulfapyridine):ti,ab,kw	394
#3	1 or 2	1 515
#4	(autoimmune diseases):ti,ab,kw	4 347
#5	(Lupus Erythematosus):ti,ab,kw OR (Autoimmune Hepatitis):ti,ab,kw OR (Liver Cirrhosis Biliary):ti,ab,kw OR (Sjogren's Syndrome):ti,ab,kw OR (Anti-Glomerular Basement Membrane Disease) :ti,ab,kw	4 651
#6	(Albinism):ti,ab,kw OR (Pemphigus):ti,ab,kw OR (Dermatomyositis):ti,ab,kw OR (Scleroderma):ti,ab,kw OR (Myasthenia Gravis):ti,ab,kw	2 385
#7	(Guillain-Barre Syndrome):ti,ab,kw OR (multiple sclerosis):ti,ab,kw OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura):ti,ab,kw OR (autoimmune anemia):ti,ab,kw OR (addison disease or):ti,ab,kw	12 194
#8	(Diabetes Mellitus):ti,ab,kw OR (Graves Disease):ti,ab,kw OR (Thyroiditis):ti,ab,kw	78 050
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	98 319
#10	#3 and #9	62
#11	#10 custom year range: from 2018	11

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw	1 326
#2	(Salazosulfapyridine):ti,ab,kw	394
#3	1 or 2	1 515
#4	(psoriatic arthritis):ti,ab,kw OR (reactive arthritis):ti,ab,kw OR (juvenile idiopathic arthritis):ti,ab,kw OR (ankylosing spondylitis) :ti,ab,kw	6 632

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#3 and #4	370
#6	#5 custom year range: from 2018	63