



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azatiopryna

we wskazaniach:

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

innych 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-434-37/2015

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. 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	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	8
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	10
4. Źródła	11
5. Załączniki	12
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

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-434-37/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej azatiopryna we wskazaniach innych niż ujęte 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.

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.

Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 1. Dane rejestracyjne dostępne na stronie URPL (platforma P2), data dostępu: 10.12.18 r.

Nazwa	Moc/postać	Podmiot odpowiedzialny	Typ procedury	Zakres wskazań zarejestrowanych	Zakres wskazań pozarejestracyjnych (off-label)*
Azathioprine VIS	50 mg/tabletki	Zakłady Chemiczno- Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.	NAR	W chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzeliowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy: a) choroby te są odporne na kortykosteroidy, b) kortykosteroidy są przeciwwskazane, lub c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane. U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia. Po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.	<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; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <4>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL

Imuran	50 mg/tabletki	Aspen Pharma Trading Limited	NAR	Stosowanie produktu leczniczego Imuran w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami immunosupresyjnymi oraz zabiegami, wskazane jest w celu poprawienia przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak nerki, serce i wątroba, oraz zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów u pacjentów po przeszczepieniu nerek. Imuran stosowany w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz procedurami, wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwił zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby: - ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, - toczeń rumieniowaty układowy, - zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe, - autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, - pęcherzycę zwykłą, - guzkowe zapalenie tętnic, - autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, - przewlekłą samoistną płamicę małopłytkową oporną na leczenie.
--------	----------------	------------------------------	-----	---

MRP - Procedura Wzajemnego Uznanie; NAR – Procedura Narodowa

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją produktów leczniczych Imuran oraz Azathioprine VIS jest zgodny ze zleceniem MZ.

Informacje dotyczące finansowania ocenianych technologii przedstawiono w rozdziale 5.1. *Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.*

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 5-12 grudnia 2018 roku, w ramach aktualizacji raportu nr AOTMiT-OT-434-37/2015 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,
- 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, angiologiczną oraz nefrologiczną, zarówno w języku polskim oraz angielskim. Za datę odjęcia dla wyszukiwania przyjęto moment zakończenia prac nad raportami źródłowymi (tj. styczeń 2016 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-434-37/2015. Dla wymienionych wskazań aktualne pozostają więc wytyczne omówione podczas poprzedniej oceny.

Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku

Wytyczne przytoczone w ostatnim raporcie, tj. wytyczne European Crohn's and Colitis Organization oraz European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition z 2014 r. dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, a także wytyczne World Gastroenterology Organisation z 2015 r. dotyczące nieswoistego zapalenia jelit nie były aktualizowane i pozostają w mocy. Dodatkowo odnaleziono wytyczne European Crohn's and Colitis Organization oraz European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition z 2018 r. odnoszące się do zasad leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz innych nieswoistych zapaleń jelit u dzieci.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Rekomendacja
<p>ECCO/ESPGHAN 2018 European Crohn's and Colitis Organization, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care - An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Rekomendacje kliniczne w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci</p>	<p>Wytyczne dotyczą zalecanego postępowania w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz innych nieswoistych zapaleń jelit w populacji pediatrycznej.</p> <p style="text-align: center;">Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiopuryny (w tym azatiopryna lub merkaptopuryna) są rekomendowane jako opcja terapeutyczna stosowana w celu utrzymania remisji choroby u dzieci sterydozależnych lub często nawracających (≥ 2 nawrotów na rok) pomimo optymalnego stosowania preparatów kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) lub w przypadku nietolerancji leczenia tymi substancjami (98% zgodność ekspertów); <ul style="list-style-type: none"> • Tiopuryny nie są rekomendowane w terapii indukcyjnej (100% zgodność ekspertów); • Zalecany jest pomiar poziomu metabolitów tiopuryn u pacjentów z niepełną odpowiedzią na leczenie mimo stosowania stałej dawki leku, u chorych, którzy przystępują do leczenia z leukopenią lub podwyższonym poziomem transaminaz lub gdy spodziewany jest słaby <i>compliance</i> (95% zgodność ekspertów). <p style="text-align: center;">Kluczowe uwagi praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiopuryny mogą być nieco skuteczniejsze w utrzymywaniu remisji choroby niż preparaty 5-ASA, ale ze względu na profil bezpieczeństwa, powinno je się stosować dopiero gdy preparaty 5-ASA okażą się nieskuteczne (93% zgodność ekspertów); • Przed wdrożeniem leczenia zaleca się badanie aktywności metylotransferazy tiopuryny (TPMT), co pomaga we wczesnej identyfikacji pacjentów z ryzykiem ciężkiej mielosupresji. Dawka leku powinna być zmniejszona u chorych heterozygotycznych oraz z niską aktywnością badanego enzymu. Tiopuryny nie powinny być stosowane u dzieci z mutacją homozygotyczną oraz z bardzo niskim poziomem TPMT wg kryteriów danego laboratorium (93% zgodność ekspertów); • Maksymalna efektywność tiopuryn może być widoczna dopiero po 10 do 12 tygodniach leczenia (98% zgodność ekspertów); • Dla pacjentów z prawidłowym poziomem TPMT zalecana dawka azatiopryny wynosi od 2,0 do 2,5 mg/kg m.c. raz na dobę (95% zgodność ekspertów); • Rekomendowane jest regularne (co 1-2 tyg.) monitorowanie poziomu całkowitej liczby krwinek oraz enzymów wątrobowych podczas pierwszego miesiąca leczenia, a następnie co miesiąc w trakcie pierwszych 3 miesięcy i później co 3 miesiące (100% zgodność ekspertów); • Leczenie powinno być w przerwane w przypadku istotnej klinicznie mielosupresji oraz zapalenia trzustki (95% zgodność ekspertów); • Rodziny powinny być poinformowane, że pacjent powinien stosować ochronę przeciwsłoneczną w trakcie przyjmowania tiopuryn (100% zgodność); • Ze względu na doskonały profil bezpieczeństwa można kontynuować podawanie preparatów 5-ASA razem z tiopurynami (88% zgodność ekspertów).

Wnioski pochodzące z treści powyżej przedstawionych rekomendacji są spójne z dokumentami włączonymi do opracowania nr AOTMiT-OT-434-37/2015. Z wytycznych klinicznych wynika, że tiopuryny, wśród których wymienia się azatioprynę, są zalecane w podtrzymywaniu remisji nieswoistego zapalenia jelit, po wcześniejszym stosowaniu preparatów kwasu 5-aminosalicylowego (tiopuryny nie są zalecane jako pierwsza linia leczenia ze względów bezpieczeństwa). Wytyczne sugerują, że istotne jest badanie aktywności metylotransferazy tiopuryny (TPMT) przed wdrożeniem terapii, nie zalecając jednocześnie leczenia azatiopryną w przypadku znacznego niedoboru tego enzymu.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. **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**

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 azatioprynę w leczeniu dzieci do 18 r.ż. z nieswoistym zapaleniem jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym; zapaleniem naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym; nefropatią IgA inną niż o podłożu autoimmunizacyjnym.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.12.2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 05.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-37/2015. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci do 18 r.ż ze zdiagnozowanym:

- nieswoistym zapaleniem jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym;
- zapaleniem naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym;
- nefropatią IgA inną niż o podłożu autoimmunizacyjnym.

Interwencja: azatiopryna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne. W razie ich braku, prowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności, do których w pierwszej kolejności zaliczono randomizowane badania z grupą kontrolną.

3.1.2. **Opis badań włączonych do analizy**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem bazowym (AOTMiT-OT-434-37/2015).

W związku z powyższym, dokonano przeszukania baz medycznych w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności, do których w pierwszej kolejności zaliczono randomizowane badania z grupą kontrolną dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Jedyne odnalezione badanie RCT (Liu 2017), dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa nanocząstek metotreksatu u pacjentów pediatrycznych z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD) w porównaniu azatiopryną.

Nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania azatiopryny u pacjentów do 18 r.ż. zapaleniem naczyń i nefropatią IgA podłożach innych niż autoimmunizacyjne.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Liu 2017	<p>Typ badania: RCT</p> <p>Liczba ośrodków: 1</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: nie (open-label)</p> <p>Typ hipotezy: bd.</p> <p>Okres obserwacji: pacjentów badano po 2, 4, 8 i 12 tygodniach po randomizacji, a następnie co 4 tygodnie przez kolejne 6 miesięcy. Podczas każdej wizyty kontrolnej pacjenci byli oceniani zgodnie ze skalą PCDAI lub PUCAI.</p> <p>Interwencja: nanocząsteczki metotreksatu (MTX) równoważne 15 mg MTX na tydzień przez 12 tygodni.</p> <p>Komparator: doustna azatiopryna (AZA) 2 mg/kg/dobę doustnego AZA przez 12 tygodni.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież w wieku od 8 do 17 lat. Pacjenci ze wskaźnikiem aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci (PUCAI) > 34 wskaźnik aktywności pediatrycznej choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI) > 30 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Pacjenci z ileostomią lub kolostomią, toksycznym rozdziem okrężnicy, wcześniejszą wrażliwością lub alergią na metotreksat i którzy otrzymali czynnik martwicy nowotworu w ciągu poprzednich 8 tygodni zostali wykluczeni z badania.</p> <p>Populacja:</p> <p>W badaniu wzięło udział 28 pacjentów (17 mężczyzn i 11 kobiet). Do każdego ramienia włączono po 14 pacjentów 21 pacjentów miało zdiagnozowaną chorobę Crohna, natomiast pozostali 7 pacjentów wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Średni wiek w momencie włączenia do badania to 13 lat.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania nanocząstek metotreksatu u dzieci (działania niepożądane)</p> <p>Pozostałe</p> <p>Odpowiedź kliniczna interpretowana jako spadek o 10 punktów w porównaniu z wynikami PCDAI lub PUCAI do wyników przed leczeniem. Wyniku <10 określany był jako nieaktywna choroba lub całkowita remisja.</p>

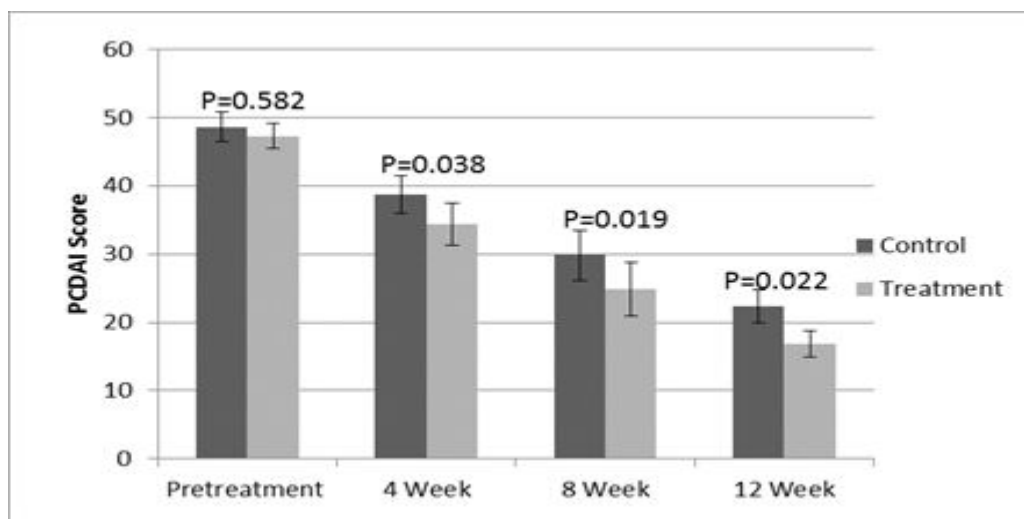
PCDAI – wskaźnik aktywności pediatrycznej choroby Leśniowskiego-Crohna; PUCAI – wskaźnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

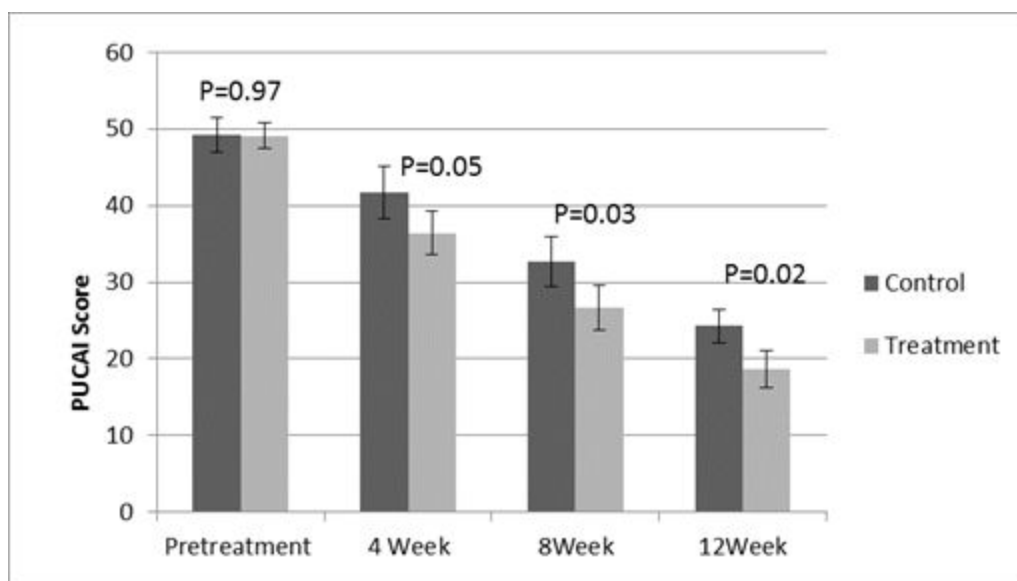
Badanie Liu 2017

W momencie włączenia do badania, wszyscy pacjenci mieli chorobę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze średnim PCDAI wynoszącym 48 (zakres 33-59) i PUCAI wynoszącym 49 (zakres 35-61). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w stopniu zaawansowania choroby w momencie włączenia do badania.

Wyniki badania po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia wykazały, że aktywność choroby była istotnie statystycznie mniejsza ($p < 0,05$) w grupie leczonej (MTX) w porównaniu do grupy kontrolnej (AZA), chociaż zmniejszenie stopnia aktywności choroby zaobserwowano w obu grupach. Po 12 tygodniach średni wskaźnik PCDAI dla grupy kontrolnej (AZA) i leczonej (MTX) wynosił odpowiednio $22,3 \pm 2,14$ i $16,8 \pm 1,87$ ($p = 0,02$). Podobnie średnia PUCAI dla grupy kontrolnej i leczonej wynosiła odpowiednio $24,3 \pm 1,47$ i $18,7 \pm 1,92$ ($p = 0,02$).



Rysunek 1. Porównanie wyników skali PCDAI dla grupy kontrolnej (AZA) i leczonej (MTX) w różnych przedziałach czasowych z wynikami początkowymi w momencie włączenia do badania



Rysunek 2. Porównanie wyników skali PUCAI dla grupy kontrolnej (AZA) i leczonej (MTX) w różnych przedziałach czasowych z wynikami początkowymi w momencie włączenia do badania

Po 12-tym tygodniu badania odnotowano istotną statystyczną różnicę średnich wartości m.in CRP, ESR i ALT między grupą kontrolną (AZA) a leczoną (MTX).

Tabela 4. Testy laboratoryjne grupy leczonej i kontrolnej w różnych przedziałach czasowych badania

Test	W 4 tyg.			W 8 tyg.			W 12 tyg.		
	AZA	MTX	Wartość p	AZA	MTX	Wartość p	AZA	MTX	Wartość p
CRP (mg/L)	2.9 ± 0.11 2	2.5 ± 0.12	0.031*	2.4 ± 0.21	2.01 ± 0.17	0.013*	1.8 ± 0.19	1.2 ± 0.23	0.023*
ESR (mm/hr)	34.4 ± 1.53	32.6 ± 1.72	0.35	26.6 ± 1.93	21.4 ± 1.36	0.012*	19.7 ± 2.13	13.9 ± 1.87	0.0413*
AST (U/L)	33.9 ± 2.37	31.6 ± 1.97	0.40	31.4 ± 2.17	28.9 ± 2.76	0.36	29.7 ± 1.85	24.3 ± 2.13	0.035*
ALT (U/L)	16.3 ± 1.47	20.6 ± 1.54	0.02*	19.7 ± 1.77	21.9 ± 1.95	0.49	20.6 ± 1.69	24.3 ± 1.37	0.1

*P<0.05 (różnica istotna statystycznie)

CRP - białko C-reaktywne, ESR - szybkość sedymentacji erytrocytów, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ALT - transaminaza alaninowa.

Pod koniec 12 tygodnia leczenia, łącznie 13 z 28 pacjentów osiągnęło remisję, w tym 8 z grupy otrzymującej metotreksat i 5 z grupy otrzymującej azatioprynę.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie Liu 2017

Toksyczność

W obu grupach nie odnotowano zgonów. Powszechnie zgłaszane działania niepożądane raportowane w grupie pacjentów stosujących azatioprynę to małopłytkowość, leukopenia, nudności, wymioty, natomiast w grupie metotreksatu raportowano występowanie małopłytkowości, leukopenii i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W obu grupach nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem leukopenii 3 stopnia związanej ze stosowaniem azatiopryny u jednego pacjenta, która została opanowana po odstawieniu leku. W grupach leczonych nie było konieczności stałego przerwania leczenia.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny w analizowanych wskazaniach, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem bazowym (AOTMiT-OT-434-37/2015).

W związku z powyższym, dokonano przeszukania baz medycznych w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności, do których w pierwszej kolejności zaliczono randomizowane badania z grupą kontrolną dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Jedyne odnalezione badanie RCT (**Liu 2017**), dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa nanocząstek metotreksatu u pacjentów pediatrycznych z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD) w porównaniu azatiopryną.

Nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania azatiopryny u pacjentów do 18 r.ż. zapaleniem naczyń i nefropatią IgA podłożach innych niż autoimmunizacyjne.

Wyniki badania Liu 2017, oceniane po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia wykazały, że aktywność choroby była istotnie statystycznie mniejsza ($p < 0,05$) w grupie leczonej (MTX) w porównaniu do grupy kontrolnej (AZA), chociaż zmniejszenie stopnia aktywności choroby zaobserwowano w obu grupach.

Po 12 tygodniu leczenia, łącznie 13 z 28 pacjentów osiągnęło remisję, w tym 8 z grupy otrzymującej metotreksat i 5 z grupy otrzymującej azatioprynę.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Liu 2017** Willot S, Noble A, Deslandres C., Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Dec;17(12):2521-6. doi: 10.1002/ibd.21653. Epub 2011 Feb 18.

Rekomendacje kliniczne

- ECCO/ESPGHAN 2018** Wytuczne European Crohn's and Colitis Organization oraz European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition z 2018 r. (*Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) Dan Turner, Frank M. Ruemmele, _Esther Orlanski-Meyer, Anne M. Griffiths, Javier Martin de Carpi, Jiri Bronsky, Gabor Veres, Marina Aloï, Caterina Strisciuglio, Christian P. Braegger, Amit Assa, Claudio Romano, Seamus Hussey, Michael Stanton, Mikko Pakarinen, Lissy de Ridder, Konstantinos Katsanos, Nick Croft, Victor Navas-Lopez, David C. Wilson, Sally Lawrence, Richard K. Russell

Pozostałe publikacje

- ChPL Azathioprine VIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS
- ChPL Imuran** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran

5. Załączniki

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

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatiopryna							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,57	17,46	ryczałt	4,31
	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,10	29,10	ryczałt	3,20
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	50,11	61,75	58,20	ryczałt	7,11

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 r.) – data odcięcia: 15.01.2016 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	azathioprine OR arathioprin* OR aza-q OR azafalk OR azahexal	22 027
#2	azathioprim OR azamun* OR azanin OR azathiopine	13
#3	azathioprin OR azathiopurine OR azatioprina OR azothioprin*	333
#4	bw 57* OR bw57*	43
#5	immuran OR thioprine	22 043
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	22 277
#7	inflammatory bowel disease OR crohn disease OR ulcerative colitis	99 932
#8	enteritis OR ulcerative colitos OR Idiopathic Proctocolitis OR Colitis Gravis	223 408
#9	vasculitis OR Vasculitides OR Angiitis OR Angiitides	104 478
#10	immunoglobulin A nephropathy OR IgA Glomerulonephritides OR IgA Glomerulonephritis	7 921
#11	Berger's disease* OR IgA nephropathy OR nephritis IgA type OR IgA type nephritis OR nephropathy 1 IgA	8 962
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	382 511
#13	#6 AND #12	5 056
#14	child OR child* OR infant* OR newborn OR neonat	3 194 532
#15	adolescent OR teenager	1 946 255
#16	#14 OR #15	4 141 325
#17	#13 AND #16	1245
	Filters: English; Polish	1076
	Filters: Full text	941
	Filters: Publication date from 2016/01/15	133

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	azathioprine /exp	77 765
#2	azathioprine OR arathioprin* OR aza-q OR azafa k OR azahexal <i>ti,ab,kw.</i>	21 536
#3	azathioprim OR azamun* OR azanin OR azathiopine <i>ti,ab,kw.</i>	28
#4	azathioprin OR azathiopurine OR azatioprina OR azothioprin* <i>ti,ab,kw.</i>	507
#5	bw 57* OR bw57* <i>ti,ab,kw.</i>	54
#6	immuran OR thioprine <i>ti,ab,kw.</i>	48
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	79 893
#8	inflammatory bowel disease /exp OR crohn disease /exp OR ulcerative colitis /exp	120 437
#9	inflammatory bowel disease OR crohn disease OR ulcerative colitis <i>ti,ab,kw.</i>	92 271
#10	enteritis OR ulcerative colitos OR Idiopathic Proctocolitis OR Colitis Gravis <i>ti,ab,kw.</i>	8 633
#11	vasculitis OR Vasculitides OR Angiitis OR Angiitides <i>ti,ab,kw.</i>	45 409
#12	immunoglobulin A nephropathy OR IgA Glomerulonephritides OR IgA Glomerulonephritis <i>ti,ab,kw.</i>	1 181
#13	Berger's disease* OR IgA nephropathy OR nephritis IgA type OR IgA type nephritis OR nephropathy 1 IgA <i>ti,ab,kw.</i>	7 593
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	201 869
#15	child /exp	1 988 215
#16	child OR child* OR infant* OR newborn OR neonat <i>ti,ab,kw.</i>	1 669 253
#17	adolescent OR teenager <i>ti,ab,kw.</i>	140 291
#18	#15 OR #16 OR #17	2 537 185
#19	#7 AND #14 AND #18	2 675
	Limit: english OR polish	2 537
	Limit: article OR article in press	1 385
	limit: Publication date from 2016	103

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 r.) – data odcięcia: 2016 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	azathioprine [MeSH]	1 160
#2	azathioprine OR arathioprin* OR aza-q OR azafalk OR azahexal	2 994
#3	azathioprim OR azamun* OR azanin OR azathiopine	3
#4	azathioprin OR azathiopurine OR azatioprina OR azothioprin*	185
#5	bw 57* OR bw57*	498
#6	immuran OR thioprine	9
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3 508
#8	inflammatory bowel disease [MeSH]	2 772
#9	crohn disease [MeSH]	1 353
#10	ulcerative colitis [MeSH]	1 320
#11	inflammatory bowel disease OR crohn disease OR ulcerative colitis	7 149
#12	enteritis OR ulcerative colitos OR Idiopathic Proctocolitis OR Colitis Gravis	701
#13	vasculitis OR Vasculitides OR Angiitis OR Angiitides	1 116
#14	immunoglobulin A nephropathy OR IgA Glomerulonephritides OR IgA Glomerulonephritis	422
#15	Berger's disease* OR IgA nephropathy OR nephritis IgA type OR IgA type nephritis OR nephropathy 1 IgA	1 307

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	10 090
#17	child /exp	1 408
#18	child OR child* OR infant* OR newborn OR neonat	153 043
#19	adolescent OR teenager	118 274
#20	#17 OR #18 OR #19	227 892
#21	#7 AND #16 AND #20	194
	Filters: Publication date from Jan 2016	66