



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sulfasalazyna**  
**we wskazaniu:**

zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem  
stawów obwodowych

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

Raport nr: OT.4320.30.2019

Data ukończenia: 30 październik 2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASAS</b>	Assessment of SpondyloArthritis International Society
<b>BASDAI</b>	wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis disease activity index)
<b>BASFI</b>	wskaźnik funkcjonowania w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis function index)
<b>BASMI</b>	wskaźnik ruchomości kręgosłupa w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis metrology index)
<b>bDMARD</b>	biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying antirheumatic drug)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CRP</b>	biało C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
<b>csDMARD</b>	konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying drug)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>Dz. U.</b>	Dziennik ustaw
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HAS</b>	francuska agencja HTA (fr. Haute Autorité de Santé)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	angielska agencja HTA (ang. National Institute for Health and Care Excellence)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. risk ratio)

<b>RTG</b>	rentgen; technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia; zastosowanie ultradźwięków do badania i obrazowania tkanek
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>11</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>15</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>19</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	19
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	19
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa sulfasalazyny .....	19
7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sulfasalazyny .....	22
7.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu .....	23
7.2. Ograniczenia analizy klinicznej .....	25
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	26
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	26
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji dla sulfasalazyny .....	32
11.2. Diagram metodologii włączenia badań dotyczących sulfasalazyny w ZZSK z zajęciem stawów obwodowych.....	34
11.3. Strategie wyszukiwania publikacji dla metotreksatu .....	35

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**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. 2019 poz. 1429) 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.

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2019-10-25  
PLR.4604.281.2019.2.JK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- sulfasalazyna

w zakresie wskazania: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- sulfasalazyna

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sulfasalazyna (sulfasalazinum), objęte refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.39) zestawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990864423	Pfizer Europe MA EEIG
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990864416	Pfizer Europe MA EEIG
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990283323	KRKA
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990283316	KRKA
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990283217	KRKA

Powyższe produkty lecznicze dostępne są w ramach refundacji aptecznej i wydawane za odpłatnością 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach:

- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (wskazania rejestracyjne),
- choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne).

Ponadto powyższe produkty znajdują się również w części D Obwieszczenia MZ i wydawane są bezpłatnie pacjentom powyżej 75 r.ż. ze schorzeniami mieszczącymi się w zakresie wskazań objętych refundacją.

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

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 8 października 2019 r. znak PLR.4604.281.2019.2.JK (data wpływu do AOTMiT 25.10.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- sulfasalazyna

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK; ICD-10 M45) jest przewlekłym, przeważnie postępującym procesem zapalnym obejmującym stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa oraz więzadła i tkanki okołokręgosłupowe. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz wystąpienie objawów pozastawowych. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

W zależności od miejsca występowania zmian chorobowych wyróżnia się trzy postaci ZZSK:

- osiowa – zmiany obejmują stawy kręgosłupa oraz stawy krzyżowo-biodrowe;
- jednostronna – dodatkowo zajęte są stawy biodrowe i barkowe;
- skandynawska lub obwodowa – zmiany umiejscowione są w stawach kręgosłupa, stawach krzyżowo-biodrowych oraz w stawach rąk i nóg. Postać ta występuje u około 25-30% chorych.

ZZSK należy do grupy chorób reumatologicznych klasyfikowanych jako spondyloartropatie zapalne. Do tej grupy należą również takie choroby jak łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit tj. chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego.

##### Etiologia i patogenezą

Etiologia choroby nie została poznana, jednak wskazuje się na dużą rolę czynników genetycznych. Za genetycznym podłożem przemawia zbieżność występowania chorób z omawianej grupy z obecnością antygeny HLA-B27 (antygen leukocytny), uznanego za marker genetyczny choroby, który jest obecny u 80-98% chorych rasy białej i 8% osób w populacji ogólnej.

##### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne wskazują, że ZZSK występuje w populacji ogólnej z częstością 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5-14/100 000 osób, przy czym mężczyźni zapadają na tę chorobę 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych. W 80% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 r.ż., a u <5% po 45 r.ż.

##### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zwykle początek choroby jest trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo w miarę rozprzestrzeniania się zapalenia do coraz wyższych odcinków kręgosłupa. Bóle często nasilają w się w nocy, a nad ranem pojawia uczucie sztywności. Zmianom w stawach żebrowo-kręgowych towarzyszą bóle w obrębie klatki piersiowej, które nasilają się przy oddychaniu. Zmiany zapalne mogą występować również w obrębie stawów poza kręgosłupem - najczęściej biodrowych i barkowych, rzadziej mostkowo-obończykowych, czy skroniowo-rzuchwowych. Ćwiczenia fizyczne mogą zmniejszać nasilenie bólu.

Aktywność choroby oceniana jest za pomocą dedykowanych kwestionariuszy m. in. kwestionariusza BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). W kwestionariuszu BASDAI za pomocą skali VAS ocenia się:

1. ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości;
2. ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra;
3. ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra;
4. ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała;
5. ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia;
6. czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min),

które wystąpiły w ciągu ostatniego tygodnia.

U części chorych z ZZSK obserwuje się również objawy niezwiązane bezpośrednio ze stanem zapalnym stawów. U 25-30% chorych występują objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (ból,



zaczzerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt). Objawy ustępują po upływie 4-8 tygodni, ale mogą nawracać. U ok. 10% chorych stwierdza się nieprawidłowości związane z układem krążenia m.in. niedomykalność zastawki aortalnej, zapalenie aorty wstępującej czy zaburzenia przewodzenia. Ponadto, szczególnie u palaczy tytoniu, mogą wystąpić zmiany śródmiąższowe płuc o charakterze włóknienia w górnych płatach. U części chorych może pojawić się białkomocz spowodowany odkładaniem się amyloidu w nerkach lub nefropatią, a u ok. 30-60% pacjentów stwierdza się bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy.

Oczekiwana długość życia chorych na ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania choroby, takie jak: skrobiawica, złamania kręgosłupa i inne zmiany narządowe. Ponadto, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

### Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie ZZSK najczęściej dokonuje się po wykonaniu badań pomocniczych takich jak:

- badania laboratoryjne – np. przyspieszony OB i zwiększone stężenie CRP w okresach zaostrzeń obserwuje się u ok. 40% chorych z zajęciem kręgosłupa i ok. 60% chorych z zajęciem stawów obwodowych,
- badanie płynu stawowego,
- badania obrazowe takie jak: RTG stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, MRI, USG szczególnie u pacjentów, u których podejrzewa się postać obwodową przyczepów ścięgnistych, stawów obwodowych, ścięgien i kaletek,
- DXA (dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska) – ujawnia osteoporozę.

Rozpoznanie ZZSK jest ustalane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla ZZSK, składających się z dwóch części: klinicznej i radiologicznej. Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione jest kryterium radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych.

Do kryteriów klinicznych należą:

- ból dolnej części pleców i uczucie sztywności trwające dłużej niż 3 miesiące z poprawą po ćwiczeniach, ale nieustępujące w czasie odpoczynku,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w płaszczyznach strzałkowej i czołowej,
- ograniczenie rozszerzalności oddechowej w odniesieniu do wartości prawidłowych skorelowanych z wiekiem i płcią.

Do kryteriów radiologicznych należą:

- obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych  $\geq 2$  stopnia lub
- jednostronne 3-4 stopnia.

### Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ZZSK powinno być kompleksowe, obejmować zarówno postępowanie farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne. Edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia są podstawą leczenia nefarmakologicznego. Leczenie farmakologiczne obejmuje m.in.: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz inne leki o działaniu przeciwbólowym, a także glikokortykosteroidy podawane dostawowo (w przypadku objawów aktywnego zapalenia  $\leq 2$  stawów obwodowych oraz w szczególnych sytuacjach do stawów krzyżowo-biodrowych) i do tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby: sulfasalazynę (SSZ) lub metotreksat (MTX). W przypadku braku skuteczności powyższego leczenia i przy utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF- $\alpha$  (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab).

Głównym celem leczenia chorych na ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Oprócz farmakoterapii, w niektórych przypadkach niezbędne jest leczenie operacyjne (synowektomia, endoprotezoplastyka).

Źródło: Szczeklik 2018, AWA.OT.4351.13.2017\_Cosentyx, Chan 2018

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej wynosi 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5-14/100 000 osób.

W poniżej tabeli przedstawiono dane uzyskane z NFZ, na potrzeby Analizy weryfikacyjnej dla leku Cimzia za lata 2012-2015 oraz na potrzeby niniejszego raportu za lata 2016-2018, dotyczące liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 M45 (ZZSK). Średnia roczna liczba pacjentów dla powyższego okresu wynosi 31 507 osób.

**Tabela 2. Liczba pacjentów z ZZSK na podstawie danych NFZ**

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Średnia
Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 M45	32 019	31 429	31 131	31 938	32 159	31 202	30 669	31 507

Z danych pochodzących z piśmiennictwa wynika, że postać obwodowa choroby występuje u ok. 30% chorych. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że liczba pacjentów chorych na ZZSK, u których występuje zajęcie stawów obwodowych, korzystających ze świadczeń zdrowotnych może wynosić ok. 9 452 osób rocznie.

Źródło: AWA.OT.4351.12.2016\_Cimzia, Chen 2014, dane NFZ

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ dotyczy produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfasalazyna. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 3 produkty lecznicze zawierające sulfasalazynę:

- Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg (dwie prezentacje: opakowanie 100 tabl. i 50 tabl.),
- Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg (dwie prezentacje: opakowanie 100 tabl. i 50 tabl.),
- Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg (50 tabl.).

Powyższe produkty lecznicze dostępne są w ramach refundacji aptecznej i wydawane za odpłatnością 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach:

- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (wskazania rejestracyjne),
- choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne).

Ponadto powyższe produkty znajdują się również w części D Obwieszczenia MZ i wydawane są bezpłatnie pacjentom powyżej 75 r.ż. ze schorzeniami mieszczącym się w zakresie wskazań objętych refundacją.

W poniższej tabeli zaprezentowano dane z charakterystyk refundowanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę.

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę

Nazwa handlowa	Salazopyrin EN , Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka												
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg (opakowanie 100 tabl. i 50 tabl.),</li> <li>• Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg (opakowanie 100 tabl. i 50 tabl.),</li> <li>• Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg (opakowanie 50 tabl.).</li> </ul>												
Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: A07EC01 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego												
Substancja czynna	sulfasalazyna												
Droga podania	podanie doustne												
Dawkowanie	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów:  <i>Dorośli i osoby w podeszłym wieku</i>            Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dojelitowe dwa razy na dobę. Zaleca się rozpocząć leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać zgodnie ze schematem przedstawionym w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pora dnia</th> <th>Dzień 1-4</th> <th>Dzień 5-8</th> <th>Dzień 9 i następne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rano</td> <td>1 tabletki</td> <td>1 tabletki</td> <td>2 tabletki</td> </tr> <tr> <td>Wieczorem</td> <td>2 tabletki</td> <td>2 tabletki</td> <td>2 tabletki</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jeśli reakcja pacjenta na leczenie jest niezadowolająca przez okres 2 do 3 miesięcy, dobową dawkę sulfasalazyny można zwiększyć maksymalnie do 3 g. U pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane można czasowo zmniejszyć dawkę.</p> <p><u>Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)</u>            Dawkowanie należy dostosować indywidualnie w zależności od stanu klinicznego, tolerancji leku przez pacjenta i reakcji pacjenta na leczenie. Zaleca się, aby u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni sulfasalazyną, zwiększać dawkę stopniowo przez kilka tygodni. Dawka dobową powinna być rozłożona równomiernie na dawki podzielone.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ostra postać choroby</i></li> </ul> <p><i>Dorośli i osoby w podeszłym wieku</i>            Ciężkie zaostrzenia choroby: 2 do 4 tabletek 3 do 4 razy na dobę (3 g do 8 g na dobę).            Łagodne i umiarkowane rzuty: 2 tabletki 3 do 4 razy na dobę.</p> <p><i>Dzieci</i>            40-60 mg/kg mc./dobę w 3 do 6 dawkach podzielonych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leczenie podtrzymujące</i></li> </ul> <p><i>Dorośli i osoby w podeszłym wieku</i></p>	Pora dnia	Dzień 1-4	Dzień 5-8	Dzień 9 i następne	Rano	1 tabletki	1 tabletki	2 tabletki	Wieczorem	2 tabletki	2 tabletki	2 tabletki
Pora dnia	Dzień 1-4	Dzień 5-8	Dzień 9 i następne										
Rano	1 tabletki	1 tabletki	2 tabletki										
Wieczorem	2 tabletki	2 tabletki	2 tabletki										

<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Salazopyrin EN , Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka</b>
	Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz z chorobą Crohna w stadium remisji to 2 tabletki 2 do 3 razy na dobę. Leczenie tą dawką nie powinno być przerywane i należy je kontynuować długotrwale, jeśli nie wystąpią działania niepożądane. W razie zaostrzenia choroby dawkę zwiększa się do ilości 2 do 4 tabletek podawanych 3 do 4 razy na dobę. <i>Dzieci</i> 20-30 mg/kg mc./dobę w 3 do 6 dawkach podzielonych.
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</li> <li>Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).</li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji (oba wskazania rejestracyjne)</li> </ul> Wskazania pozarejestracyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</li> </ul>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Stosuje się ją w celu zahamowania stanów zapalnych, zwłaszcza błony śluzowej jelit i w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. <u>Mechanizm działania w chorobach zapalnych jelit:</u> za główne działanie sulfasalazyny uważa się działanie przeciwzapalne powstającej miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów, oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych przez wszystkie trzy związki (sulfasalazyna, sulfapyrydyna, mesalazyna). Znaczenie kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapyrydyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną. <u>Mechanizm działania w reumatoidalnym zapaleniu stawów:</u> nieustalony.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Salazopyrin EN: Pfizer Europe MA EEIG; Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka: KRKA
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	<u>Salazopyrin EN:</u> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.03.2001 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2013 r. <u>Salazopyrin EN Krka:</u> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.1980 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013 r. <u>Sulfasalazin Krka:</u> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.01.1978 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013 r.

Źródło: ChPL Sulfasalazin Krka, ChPL Salazopyrin EN, ChPL Salazopyrin EN Krka

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna sulfasalazyna była wielokrotnie przedmiotem oceny w Agencji. Wszystkie opinie Rady Przejrzystości wskazywały na zasadność refundacji sulfasalazyny w analizowanych wskazaniach. Szczegóły wydanych opinii zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości (RP)/rekomendacja Prezesa Agencji																		
Opinia RP nr 84/2018 z dnia 16 kwietnia 2018 r.	Przygotowanie opinii w sprawie efektywności produktów leczniczych z następujących grup limitowych we wszystkich wskazaniach refundacyjnych określonych w aktualnym wykazie leków refundowanych oraz we wszystkich poziomach odpłatności (chyba że wskazano inaczej), w tym:  12.1. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego, z uwzględnieniem ich limitu finansowania, w populacji osób powyżej 75 roku życia, oraz	Rada Przejrzystości przedstawia dane do rankingu – dotyczące produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, wymienionych poniżej: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Problem Zdrowotny</th> <th rowspan="2">Produkt leczniczy</th> <th colspan="3">Punktacja Rady</th> </tr> <tr> <th>A</th> <th>B</th> <th>C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</td> <td>Sulfasalazinum 500 mg</td> <td>0,6</td> <td>0,7</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>Reumatoidalne zapalenie stawów</td> <td></td> <td>0,5</td> <td>0,6</td> <td>0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>A. znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążeniu pacjenta chorobą, tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta – w skali od 0 do 1; B. skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1; C. aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców</p>	Problem Zdrowotny	Produkt leczniczy	Punktacja Rady			A	B	C	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Sulfasalazinum 500 mg	0,6	0,7	0,05	Reumatoidalne zapalenie stawów		0,5	0,6	0,05
Problem Zdrowotny	Produkt leczniczy	Punktacja Rady																		
		A	B	C																
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Sulfasalazinum 500 mg	0,6	0,7	0,05																
Reumatoidalne zapalenie stawów		0,5	0,6	0,05																

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości (RP)/rekomendacja Prezesa Agencji
	przygotowanie danych do rankingu wskazanych leków.	do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.  Oceny przydzielano do kategorii A, B i C w skali od 0 do 1, gdzie 0 oznaczało brak znaczenia danej kategorii, a 1 największe znaczenie w danej kategorii.  W kategoriach 12.1 i 12.2 (12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego; 12.2, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna – produkty do stosowania doodbytniczego - stałe postacie farmaceutyczne) Rada uznaje za istotne znaczenie problemu klinicznego zapalnych chorób jelit i jednocześnie za dobrą skuteczność wyżej wymienionych preparatów.
Opinia RP nr 36/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r.	Sulfasalazinum we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (BIP nr 048/2016)	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfasalazinum (Salazopyrin EN – 3 prezentacje, Salazopyrin EN Krka – 2 prezentacje oraz Sulfasalazinum Krka) we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. <b>Uzasadnienie:</b> Sulfasalazyna jest klasycznym lekiem stosowanym w terapii chorób o podłożu autoimmunizacyjnym odmiennych niż określone w ChPL. Między innymi sulfasalazyna, wraz z hydrochlorochiną i metotreksatem, jest zalecanym leczeniem w pierwszej linii w reumatoidalnym zapaleniu stawów.
Opinia RP 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.	Leki stosowane w chorobach z autoagresji zawierające substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A (BIP nr 007/2012)	Rada uważa <b>za zasadne objęcie refundacją</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. leków w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych. <b>Uzasadnienie:</b> Leki zawierające substancje czynne metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji.

RP – Rada Przejrzystości, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, BIP – biuletyn informacji publicznych AOTMiT

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opisane w rozdziale 6 wskazują, że w przypadku pacjentów z aktywną, obwodową postacią ZZSK można zastosować lek z grupy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARD) – sulfasalazynę lub metotreksat. Zgodnie z wytycznymi csDMARD mogą stanowić pierwszą linię leczenia lub należy je zastosować dopiero po nieskuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Inną z możliwych opcji do stosowania w tej grupie pacjentów są lokalne iniekcje glikokortykosteroidów, jednak jak wskazano w najnowszych wytycznych ACR 2019, a także rekomendacji NICE 2017 interwencja ta jest odpowiednia jedynie dla chorych z zajęciem pojedynczych stawów obwodowych. Leki biologiczne, w tym inhibitory TNF, rozważane są przez wytyczne jako dalsze linie leczenia.

W związku z powyższym w ramach niniejszego opracowania za komparator przyjęto inny lek z grupy csDMARD – metotreksat.

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac nad raportem nie wystąpiono do ekspertów o opinię.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.10.2019 r. Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej: amerykańskie ACR 2019, brytyjskie NICE 2017 oraz europejskie ASAS/EULAR 2016. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również zalecenia polskich ekspertów opublikowane w 2016 r., które odnoszą się jednak do wytycznych ASAS/EULAR z 2011 r., tzn. wcześniejszej wersji wytycznych ASAS/EULAR 2016. Z tego względu zdecydowano się o ich pominięciu.

Analiza odnalezionych wytycznych wykazała, że leczenie ZZSK należy rozpoczynać od NLPZ. W przypadku chorych z obwodową postacią choroby można zastosować lek z grupy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARD), z których preferowana jest sulfasalazyna (w ACR 2019 zaznaczono, że istnieje więcej dowodów przemawiających za stosowaniem sulfasalazyny w porównaniu do metotreksatu). U tych chorych opcją terapeutyczną są również miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, jednak w wytycznych ACR 2019 i NICE 2017 wskazano, że terapia ta jest ograniczona do chorych z zajętej pojedynczymi stawami. Leki biologiczne, w tym inhibitory TNF stanowią dalsze linie leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>ACR 2019</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia ZZSK oraz osiowego zapalenia stawów kręgosłupa bez zmian radiologicznych</b></p> <p>Poniższe zalecenie dotyczą aktywnej postaci ZZSK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ warunkowo rekomendowane jest stosowanie <b>sulfasalazyny</b>, metotreksatu lub tofacytynibu względem niestosowania tych leków. Terapia <b>sulfasalazyną</b> i metotreksatem powinna być rozważona jedynie w przypadku pacjentów z dominującą obwodową postacią zapalenia stawów lub jeśli leczenie inhibitorami TNF nie jest dostępne (poziom dowodów: bardzo niski do umiarkowanego) – w komentarzu dot. poszczególnych zaleceń wskazano, że w przypadku chorych z obwodową postacią choroby inhibitory TNF mogą stanowić lepszą opcję terapeutyczną niż sulfasalazyna, nie sformułowano jednak odpowiedniej rekomendacji. Dodatkowo zaznaczono, że w przypadku tej grupy chorych istnieje więcej dowodów przemawiających za stosowaniem sulfasalazyny w porównaniu do metotreksatu.</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ warunkowo rekomendowane jest stosowanie inhibitora TNF względem stosowania tofacytynbu (poziom dowodów: bardzo niski);</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ silnie rekomendowane jest stosowanie inhibitorów TNF względem niestosowania terapii inhibitorami TNF (poziom rekomendacji: wysoki).</li> <li>– Żaden z inhibitorów TNF nie jest preferowany (poziom rekomendacji: umiarkowany).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ silnie rekomendowane jest stosowanie sekukinumabu lub ksekizumabu względem niestosowania tych leków (poziom rekomendacji: wysoki).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ warunkowo rekomendowane jest stosowanie inhibitorów TNF względem leczenia z wykorzystaniem sekukinumabu i iksekizumabu (poziom rekomendacji: bardzo niski).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ warunkowo rekomendowane jest stosowanie sekukinumabu lub iksekizumabu względem leczenia tofacytyn bem (poziom rekomendacji: bardzo niski).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ, którzy mają przeciwwskazania do inhibitorów TNF warunkowo rekomendowane jest stosowanie sekukinumabu lub iksekizumabu względem leczenia z zastosowaniem <b>sulfasalazyny</b>, metotreksatu lub tofacytynibu (poziom rekomendacji: niski).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo pierwszej próby leczenia inhibitorem TNF warunkowo rekomendowane jest stosowanie sekukinumabu lub iksekizumabu względem leczenia z wykorzystaniem innego inhibitora TNF u chorych z pierwotnym^ brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF (poziom rekomendacji: bardzo niski).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo pierwszej próby leczenia inhibitorem TNF warunkowo rekomendowane jest stosowanie innego inhibitora TNF względem leczenia z zastosowaniem leku biologicznego niebędącego inh bitorem TNF u pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na inh bitor TNF (poziom rekomendacji: bardzo niski).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo pierwszej próby leczenia inhibitorem TNF warunkowo rekomendowane jest niedołączanie do leczenia <b>sulfasalazyny</b> lub metotreksatu względem rozpoczęcia leczenia innym lekiem biologicznym (poziom rekomendacji: bardzo niski) – w komentarzu wskazano, że dołączenie <b>sulfasalazyny</b> może być rozważone w przypadku pacjentów z dobrą kontrolą objawów osiowych i aktywnym obwodowym zapaleniem stawów.</li> <li>– Silnie rekomendowane jest niestosowanie ogólnoustrojowych gl kokortykoidów (poziom rekomendacji: bardzo niski).</li> <li>– W przypadku dorosłych chorych z izolowanym aktywnym stanem zapalnym stawów krzyżowo-biodrowych lub stabilną osiową składową choroby z towarzyszącym aktywnym zapaleniem przyczepów/stawów obwodowych pomimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ warunkowo rekomendowane jest stosowanie lokalnie pozajelitowych postaci gl kokortykoidów względem niestosowania tych leków (poziom rekomendacji: bardzo niski).</li> </ul> <p>W ramach zaleceń dot. dorosłych chorych ze stabilną postacią choroby stosujących inhibitor TNF i lek z grupy csDMARD wskazano, że warunkowo rekomendowana jest kontynuacja jedynie inhibitora TNF względem podawania obu leków (poziom rekomendacji: bardzo niski).</p> <p><u>Zgodnie z diagramem podsumowującym zalecenia przedstawionym w publikacji ACR 2018 w aktywnej postaci obwodowej ZZSK w I linii leczenia warunkowo rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lokalnie podawane glikokortykoidy (jeśli zajęte są ≤ 2 stawy);</li> <li>– <b>sulfasalazyna</b> (sulfasalazyna jest preferowana względem metotreksatu);</li> <li>– niestosowanie leflunomidu, apremilastu, talidomidu i pamidronianu.</li> </ul> <p>Diagram ten uwzględnia leki biologiczne w dalszych liniach leczenia.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: oparto na metodologii GRADE</u></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego</i></p> <p><i>Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny</i></p> <p><i>Niska – pewność oszacowanego efektu jest ograniczona: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu</i></p> <p><i>Bardzo niska – bardzo małe przekonanie do poprawności oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu</i></p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określone jako silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America, Spondyloarthritis Research and Treatment Network, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases</i></p>
<p><b>NICE 2017 (Wielka Brytania)</b></p> <p>Konflikt interesów: <i>brak danych</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w spondyloartropatii u osób ≥ 16 r.ż.</b></p> <p>I linia leczenia farmakologicznego osiowych spondyloartropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– należy zaoferować NLPZ w najmniejszej efektywnej dawce w przypadku osób odczuwających ból związany z osiową spondyloartropatią.</li> </ul> <p>I linia leczenia farmakologicznego obwodowej spondyloartropatii:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– należy rozważyć lokalne iniekcje kortykosteroidów w monoterapii nieprogressywnego zapalenia pojedynczego stawu;</li> <li>– w przypadku osób z obwodowym zapaleniem wielostawowym, zapaleniem kilkustawowym, przewlekłym i progresywnym zapaleniem pojedynczego stawu należy zaoferować <b>csDMARD</b>;</li> <li>– w wyborze konkretnego csDMARD należy wziąć pod uwagę: potrzeby, preferencje i okoliczności dot. pacjenta (np. planowana ciąża, spożywanie a alkoholu), choroby współistniejące (tj. zapalenie błony naczyniowej, łuszczyca i choroba zapalna jelit), charakterystykę choroby i potencjalne efekty uboczne;</li> <li>– należy rozważyć NLPZ jako terapię dodaną do csDMARD lub leku biologicznego w celu opanowania objawów;</li> <li>– jeśli NLPZ nie przynosi wystarczającej poprawy objawów należy rozważyć iniekcje steroidów (lokalne lub domięśniowe) lub krótkoterminową doustną terapię steroidami jako terapię dodaną do csDMARD lub leku biologicznego.</li> </ul> <p>II linia leczenia farmakologicznego osiowej spondyloartropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeżeli NLPZ przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie nie przynosi poprawy objawów, należy rozważyć zmianę na inny NLPZ.</li> </ul> <p>II linia leczenia farmakologicznego obwodowej spondyloartropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeżeli csDMARD przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez <math>\geq 3</math> mies. nie przynosi wystarczającej poprawy objawów, należy rozważyć zmianę na inny csDMARD lub dodanie kolejnego csDMARD;</li> <li>– jeżeli objawy pozastawowe choroby są wystarczająco kontrolowane przez obecnie stosowany csDMARD, jednak objawy obwodowe pozostają poza kontrolą należy rozważyć dodanie kolejnego csDMARD.</li> </ul> <p>Leki biologiczne w terapii osiowej spondyloartropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab są rekomendowane w ramach swoich wskazań rejestracyjnych jako opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ lub nietolerujących NLPZ. Stosowanie infliksymabu jest rekomendowane jedynie, jeżeli leczenie rozpoczyna się od najtańszego produktu zawierającego tę substancję;</li> <li>– wybór leku powinien zostać podjęty po dyskusji lekarza prowadzącego z pacjentem nt. zalet i wad dostępnych opcji. Jeśli więcej niż jeden lek jest odpowiedni, należy wybrać tańszą opcję;</li> <li>– stosowanie sekukinumabu jest rekomendowane, zgodnie z jego wskazaniem rejestracyjnym w przypadku dorosłych z aktywną postacią ZZSK nieodpowiadającą w sposób wystarczający na leczenie NLPZ lub inh bitorami TNF.</li> </ul> <p>Siła rekomendacji interwencji była wyrażona za pomocą użytych czasown ków:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><u>Czasown k</u></th> <th style="text-align: left;"><u>Znaczenie</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>należy zaoferować</i></td> <td>interwencja powinna zostać zaoferowana</td> </tr> <tr> <td><i>należy rozważyć</i></td> <td>korzyści równoważą ryzyko, brak zdecydowanej przewagi korzystnych aspektów stosowania interwencji</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>	<u>Czasown k</u>	<u>Znaczenie</u>	<i>należy zaoferować</i>	interwencja powinna zostać zaoferowana	<i>należy rozważyć</i>	korzyści równoważą ryzyko, brak zdecydowanej przewagi korzystnych aspektów stosowania interwencji
<u>Czasown k</u>	<u>Znaczenie</u>						
<i>należy zaoferować</i>	interwencja powinna zostać zaoferowana						
<i>należy rozważyć</i>	korzyści równoważą ryzyko, brak zdecydowanej przewagi korzystnych aspektów stosowania interwencji						
<p><b>ASAS/EULAR 2016 (Europa)</b>  Konflikt interesów:  <i>autorzy zadeklarowali konflikt interesów (szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y8evfzfer">https://tinyurl.com/y8evfzfer</a>).</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia spondyloartropatii osiowej, do której zalicza się m.in. ZZSK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– W przypadku chorych cierpiących z powodu bólu i sztywności kręgosłupa NLPZ powinny stanowić pierwszą linię leczenia aż do osiągnięcia maksymalnych dawek leku z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka. Gdy pacjenci dobrze odpowiadają na leczenie, przewlekłe podawanie NLPZ jest preferowane, jeżeli objawy się utrzymują (1a, A).</li> <li>– Można rozważyć iniekcje glikokortykoidów w miejsce stanu zapalnego (2, B). Chorzy z osiową postacią choroby nie powinni otrzymywać długotrwałej terapii ogólnoukładowej glikokortykoidami (5, D).</li> <li>– Pacjenci z wyłącznie osiową postacią choroby zwykle nie powinni być leczeni za pomocą csDMARDs; <b>sulfasalazynę</b> można rozważyć u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów (1a,A).</li> <li>– bDMARDs należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia (przynajmniej 2 NLPZ w ciągu 4 tygodni, a w przypadku chorych z dominującą obwodową składową choroby również: miejscowa iniekcja kortykosteroidu i/lub terapeutyczna dawka sulfasalazyny); obecna praktyka rekomenduje rozpoczęcie leczenia od terapii anty-TNF (1,A).</li> </ul> <p><b>Skala siły dowodów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1a: <i>metaanalizy badań RCT</i></li> <li>1b <i>randomizowane badania kliniczne</i></li> <li>2a <i>badanie kontrolowane nierandomizowane</i></li> <li>2b <i>badanie quasi-eksperymentalne</i></li> <li>3 <i>badania obserwacyjne</i></li> </ol>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4 opinie ekspertów</p> <p><u>Skala siły rekomendacji:</u></p> <p>A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1</p> <p>B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolacją wyników badań poziomu 1</p> <p>C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 albo ekstrapolacją wyników badań poziomu 2 lub 3</p> <p>D: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5* lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</p> <p>Źródło finansowania: European League Against Rheumatism and Assessment of SpondyloArthritis international Society</p>

^W publikacji ACR 2019 pierwotny brak odpowiedzi definiowany jest jako brak klinicznie znaczącej poprawy w zakresie aktywności choroby w okresie od 3 do 6 mies. po rozpoczęciu leczenia, niezwiązany z toksycznością lub niskim stosowaniem się do zaleceń. Wtórny brak odpowiedzi na leczenie definiowany jest jako nawrót aktywności ZZSK niezwiązany z przerwaniem leczenia lub niskim stosowaniem się do zaleceń, występujący po uzyskaniu utrzymującej się klinicznie znaczącej poprawy podczas leczenia.

\*W publikacji nie podano definicji poziomu 5 jakości dowodów.

ACR – American College of Rheumatology; ASAS/EULAR – Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism; csDMARD – (ang. conventional synthetic disease-modifying drug) konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby; bDMARD – biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; TNF – (ang. tumor necrosis factor) czynnik martwicy nowotworu; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *sulfasalazine* oraz nazwę produktów leczniczych *Salazopyrin* i *Sulfasalazin*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono natomiast rekomendację francuskiej agencji HTA – HAS (ft. Haute Autorité de Santé) (luty 2019 r.) dotyczącą oceny leku Salazopyrin we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów. HAS zwraca uwagę na wysokie korzyści kliniczne sulfasalazyny w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów potwierdzone metaanalizą danych, a sulfasalazyna pozostaje istotną opcją terapeutyczną jako lek modyfikujący przebieg choroby.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sulfasalazyny we wskazaniu wymienionym w zleceniu MZ, tj. zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych. Wyszukiwanie przeprowadzono 23 października 2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Kryteria kwalifikacji badań do analizy**

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych	Populacja inna niż w kryterium włączenia badań np.: pacjenci wyłącznie z osiową postacią ZZSK
<b>Interwencja</b>	Sulfasalazyna stosowana doustnie	Inna niż w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Metotreksat	Inny niż w kryterium włączenia
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowanych interwencji	Inne niż w kryterium włączenia, np.: dotyczące mechanizmów działania leku
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) z metaanalizą lub bez Randomizowane badania kliniczne W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych lub RCT włączane będą badania eksperymentalne jednoramienne oraz prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków i serie przypadków, doniesienia konferencyjne
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim	Nie zdefiniowano

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań spełniających wszystkie zakładane kryteria włączenia (m.in. w zakresie komparatora). Odnaleziono natomiast i włączono do raportu jeden przegląd systematyczny Chen 2014, w którym przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania sulfasalazyny w leczeniu ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. We wszystkich włączonych do przeglądu Chen 2014 badaniach pierwotnych komparatorem dla sulfasalazyny było placebo. Nie odnalezionych innych, w tym nowszych, badań RCT niż włączone do powyższego przeglądu, w których sulfasalazynę porównywano z placebo w leczeniu ZZSK.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano sulfasalazynę z metotreksatem przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline (PubMed) pod kątem badań, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo metotreksatu w leczeniu ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jeden przegląd systematyczny Chen 2013, w którym przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania metotreksatu w leczeniu ZZSK z zajęciem stawów obwodowych.

### 7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa sulfasalazyny

W poniższej tabeli przedstawiono opis oraz wyniki przeglądu systematycznego Chen 2014 dotyczącego zastosowania sulfasalazyny w leczeniu ZZSK. Ograniczono się do przedstawienia wyników badań dotyczących objawów choroby ze strony stawów obwodowych oraz wyników dla podgrup pacjentów z zajęciem stawów obwodowych.

Tabela 7. Badanie wtórne dotyczące zastosowania sulfasalazyny w ZZSK

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Chen 2014</b> (przegląd Cochrane Collaboration)</p>	<p><b>Cel:</b> ocena korzyści i ryzyka stosowania sulfasalazyny w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych – aktualizacja wcześniejszego wyszukiwania:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (The Cochrane Library 2013, Issue 11); MEDLINE (2003 do 28 listopada 2013); EMBASE (2003 do 27 listopada 2013); CINAHL (2003 do 28 listopada 2013); Ovid MEDLINE data, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (28 listopada 2013), referencje odnalezionych doniesień.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p><b>Interwencja:</b> sulfasalazyna stosowana doustnie przez co najmniej 12 tygodni</p> <p><b>Komparator:</b> dowolny (placebo, aktywna terapia, brak aktywnego leczenia)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>pierwszorzędowe:</b> ból, ocena BASDAI, ocena BASFI, ocena BASMI, progresja radiograficzna, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>– <b>drugorzędowe:</b> ocena odpowiedzi (ASAS40, ASAS20, częściowa odpowiedź), inne wskaźniki oceny aktywności choroby np.: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ruchomość kręgosłupa i sztywność kręgosłupa, ocena bólu, obrzęku i tkliwości stawów obwodowych lub entez (przyczepów kostnych ścięgien), ogólna ocena pacjenta i ogólna ocena lekarza, zmęczenie, poziom reagentów w ostrej fazie, w tym szybkość sedymentacji erytrocytów i poziom białka C-reaktywnego, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> randomizowane i quasi-randomizowane badania kliniczne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 11 RCT kontrolowane placebo; N=895 pacjentów, 469 otrzymało sulfasalazynę, a 426 placebo; okres trwania leczenia w badaniach wynosił od 12 tygodni do 3 lat; sulfasalazynę stosowano w dawce od 2 g/dobę do 3 g/dobę.</p> <p>Wśród włączonych badań odsetek pacjentów z zajęciem stawów obwodowych wynosił od 0% do 68%. Największy udział pacjentów z zajęciem stawów obwodowych zidentyfikowano w badaniu Krajnc 1990 (66%) i Nissila 1988 (68%).</p> <p><b>Wyniki skuteczności dotyczące ZZSK z zajęciem stawów obwodowych:</b> <u>Ocenę bólu, obrzęku i tkliwości stawów obwodowych lub entez przeprowadzono w badaniach: Clegg 1996; Dougados 1986; Kirwan 1993; Nissila 1988; Schmidt 2002.</u></p> <p>W zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wynik/liczba bolesnych/tkliwych stawów (od 0 do 198)</li> <li>– wynik/liczba obrzękniętych stawów (od 0 do 198)</li> <li>– wynik zapalenia palców (od 0 do 3)</li> <li>– wskaźnik entezopatii (od 0 do 90)</li> <li>– wskaźnik zapalenia stawów kręgosłupa (od 0 do 90)</li> </ul> <p>nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w pojedynczych badaniach, jak i metaanalizach danych, z wyjątkiem badania Kirwan 1993, w którym wykazano, że częstość występowania objawów zajęcia stawów obwodowych była niższa w grupie sulfasalazyny (0,298 epizodu na rok) w porównaniu z grupą placebo (0,392 epizodu na rok) (<b>p&lt;0,05</b>).</p> <p><u>Wyłącznie w dwóch badaniach (Winkler 1989, Clegg 1996) analizowano efekt stosowania sulfasalazyny w podgrupie pacjentów z zajęciem stawów obwodowych.</u></p> <p>W badaniu Winkler 1989, w podgrupie pacjentów z zajęciem stawów obwodowych (N=15) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą sulfasalazyny a grupą placebo w zakresie: bólu pleców, zaburzeń snu, ekspansji klatki piersiowej, wyniku testu Schober'a, wyniku testu palce podłoga (ang. fingers-to-floor test), indeksu stawowego, stopnia obrzęku stawów, oceny ciężkości choroby przez pacjenta, czasu trwania sztywności porannej lub wskaźnika sedymentacji erytrocytów.</p> <p>W innym badaniu, w którym oddzielnie analizowano wyniki w podgrupie pacjentów z zajęciem stawów obwodowych (Clegg 1996) (N=77) wykazano większy odsetek odpowiedzi w grupie sulfasalazyny w porównaniu z grupą placebo (<b>55,9% vs 30,2%, p=0,023</b>). W ramach oceny odpowiedzi stawów obwodowych uwzględniano 4 parametry: samoocenę pacjenta, ocenę lekarza, ocenę bólu/tkliwości stawów i ocenę obrzęku stawów. Odpowiedź stawów obwodowych definiowano jako poprawę co najmniej dwóch parametrów bez pogorszenia pozostałych.</p> <p><b>Wyniki bezpieczeństwa w ZZSK (cała populacja włączona do przeglądu):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przerwanie terapii z dowolnej przyczyny</li> </ul> <p>IS większe ryzyko w grupie leczonych sulfasalazyną w porównaniu z grupą placebo; <b>OR=1,33 (95%CI: 1,03; 1,73)</b>, metaanaliza 10 badań, N=869</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) (okres obserwacji: mediana 26 tygodni)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>IS większe ryzyko w grupie leczonych sulfasalazyną w porównaniu z grupą placebo; <b>RR=1,43 (95%CI: 1,04; 1,94)</b>, metaanaliza 11 badań, N=895, RD=4% (95%CI: 0,4%; 8,8%); NNH = 25.</p> <p>- ciężkie zdarzenia niepożądane</p> <p>Brak IS różnicy między grupami; OR=7,5 (95%CI: 0,15; 378,16), 1 badanie, N=264.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Nie ma wystarczających dowodów sugerujących, że sulfasalazyna jest skuteczniejsza w leczeniu stawów obwodowych niż kręgosłupa. Niezbędne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych na większej populacji i z dłuższym okresem obserwacji.</p>

BASDAI – wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis disease activity index), BASFI – wskaźnik funkcjonowania w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis function index), BASMI – wskaźnik ruchomości kręgosłupa w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis metrology index), ASAS – ang. Assessment of Ankylosing Spondylitis, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RR – ryzyko względne (ang. risk ratio), ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), NNH – (ang. number needed to harm) liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego

### 7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sulfasalazyny

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Działania niepożądane występujące często oraz bardzo często na podstawie ChPL dla substancji czynnej sulfasalazyna (tj ChPL Salazopyrin EN, ChPL Sulfasalazyna EN Krka, ChPL Sulfasalazyna Krka) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) lub często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgodnie z ChPL Salazopyrin EN, Sulfasalazyna EN Krka, Sulfasalazyna Krka**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	utrata apetytu,
Zaburzenia układu nerwowego	Często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle głowy,</li> <li>• zaburzenia smaku</li> </ul>
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	szum w uszach
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia żołądkowe,</li> <li>• nudności</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd,</li> <li>• skaza krwotoczna*</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	proteinuria
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka

\* działanie przedstawione wyłącznie w ChPL Salazopyrin EN

#### URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji czynnej sulfasalazyna na stronie URPL.

#### FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji czynnej sulfasalazyna na stronie FDA.

#### EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji czynnej sulfasalazyna na stronie EMA.

## 7.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu

W poniższej tabeli przedstawiono opis oraz wyniki przeglądu systematycznego Chen 2013 dotyczącego zastosowania metotreksatu w leczeniu ZZSK. Ograniczono się do przedstawienia wyników badań dotyczących objawów choroby ze strony stawów obwodowych oraz wyników dla podgrup pacjentów z zajęciem stawów obwodowych.



Tabela 9. Badanie wtórne dotyczące zastosowania metotreksatu w leczeniu ZZSK

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Chen 2013 (przegląd Cochrane Collaboration)	<p><b>Cel:</b> ocena korzyści i ryzyka stosowania metotreksatu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych – aktualizacja wcześniejszego wyszukiwania:</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (The Cochrane Library 2012, Issue 6); MEDLINE (2005 do 25 czerwca 2012); EMBASE (2005 do 25 czerwca 2012); Ovid MEDLINE Scopus, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, referencje odnalezionych doniesień.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p><b>Interwencja:</b> metotreksat stosowany doustnie lub domięśniowo przez co najmniej 12 tygodni</p> <p><b>Komparator:</b> dowolny (placebo, aktywna terapia, brak aktywnego leczenia)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>pierwszorzędowe:</b> ASAS40 lub duża poprawa ASDAS, częściowa odpowiedź (definiowana jako wynik 2 lub mniej na skali od 0 do 10 w każdej z 4 domen ASAS20), ocena BASFI, RTG kręgosłupa, MRI kręgosłupa, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>– <b>drugorzędowe:</b> inna odpowiedź na leczenie wg ASAS, aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne, ból, ruchomość kręgosłupa i sztywność kręgosłupa, objawy ze strony obwodowych stawów i entez (ból, obrzęk i tkliwość), zmiany w radiogramie biodra i MRI, ogólna ocena pacjenta i ogólna ocena lekarza, zmęczenie, poziom reagentów w ostrej fazie (szybkość sedimentacji erytrocytów i poziom białka C-reaktywnego), działania niepożądane leku</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> randomizowane i quasi-randomizowane badania kliniczne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 3 RCT, w tym 1 badanie (Altan 2001), w którym porównano metotreksat (7,5 mg/tydzień doustnie) w skojarzeniu z naproksenem z naproksenem w monoterapii (czas terapii 12 miesięcy) oraz 2 badania, w których porównano metotreksat z placebo; metotreksat stosowano w dawkach 10 mg/tydzień doustnie lub 7,5 mg/tydzień doustnie przez 24 tygodnie; N=116 pacjentów, 55 pacjentów otrzymało metotreksat, a 59 inną terapię.</p> <p>Wśród włączonych badań odsetek pacjentów z zajęciem stawów obwodowych wynosił od 11,7% do 65% (6/51, 9/30 i 21/35 odpowiednio w badaniach Altan 2001, Gonzalez-Lopez 2004, Roychowdhury 2002).</p> <p><b>Wyniki skuteczności dotyczące ZZSK z zajęciem stawów obwodowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wskaźnik entezopatii (od 0 do 90, im cięższa choroba tym wyższy wynik) (wartość końcowa)</li> </ul> <p>W badaniu Altan 2001 odnotowano IS wyższy wynik wskaźnika entezopatii w grupie metotreksatu w porównaniu z grupą niestosujących metotreksatu (<b>MD=2,18; 95%CI: 0,01; 4,35</b>); N=51. Wynik wskazuje na niekorzyść metotreksatu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zanik objawowego zapalenia stawów</li> </ul> <p>Brak IS różnicy między grupami; RR=1,19 (95%CI: 0,6; 2,36); 1 badanie; N=35.</p> <p><b>Wyniki bezpieczeństwa w ZZSK (cała populacja włączona do przeglądu):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przerwanie terapii z dowolnej przyczyny (okres obserwacji: do 24 tygodni)</li> </ul> <p>Brak IS różnicy między grupami; OR=1,06 (95%CI: 0,07; 15,62), 1 badanie, N=35.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– działania niepożądane</li> </ul> <p>Brak IS różnicy między grupami; OR=16,37 (95%CI: 0,99; 269,44), 1 badanie, N=51.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Nie ma wystarczających dowodów wskazujących, że metotreksat jest skuteczny w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Potrzebne są wysokiej jakości randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone z udziałem większej liczby pacjentów w celu wyjaśnienia wpływu metotreksatu na ZZSK.</p>

BASFI – wskaźnik funkcjonowania w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath ankylosing spondylitis function index, ASAS – ang. Assessment of Ankylosing Spondylitis, IS – istotne statystycznie, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RR – ryzyko względne (ang. risk ratio), ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, MD – (ang. mean difference) różnica średnich



## 7.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów wysokiej jakości, w których porównano stosowanie sulfasalazyny ze stosowaniem metotreksatu w leczeniu ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Przedstawione w niniejszym raporcie badania wtórne przygotowane przez Cochrane Collaboration umożliwiają jedynie porównanie jakościowe analizowanych terapii co ogranicza wyciąganie wniosków.

Silę dowodów w przeglądzie Chen 2014 jego autorzy ocenili na umiarkowaną. Zdaniem autorów przeglądu potencjalna korzyść z zastosowania sulfasalazyny w ZZSK może być przeoczona, ponieważ większość metaanaliz obejmowała tylko kilka badań (mniej niż pięć) i niewielu uczestników (mniej niż 400). Ponadto badania uwzględnione w przeglądzie cechowały się licznymi wadami: w przypadku większości badań nie można było jednoznacznie stwierdzić, czy randomizacja została przeprowadzona w sposób prawidłowy i czy kod randomizacji został ukryty. Dla większości badań odnotowano również ograniczenie wynikające z braku publikacji wyników dla wszystkich predefiniowanych punktów końcowych. Ponadto wszyscy pacjenci włączeni do badań pierwotnych uwzględnionych w przeglądzie Chen 2014 mieli zaawansowaną postać choroby, przez co mogli nie odpowiadać dobrze na terapię sulfasalazyną.

Do przeglądu Chen 2013, dotyczącego zastosowania metotreksatu w ZZSK, włączono 3 badania, z czego tylko jedno oceniono jako badanie o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego. W 2 z 3 badań nie można było jednoznacznie stwierdzić, czy randomizacja została przeprowadzona w sposób prawidłowy i czy kod randomizacji został ukryty. Ponadto w 2 z 3 badań autorzy przeglądu wskazali na wysokie ryzyko popełnienia innego błędu – odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów. Autorzy przeglądu Chen 2013 wskazują, że uwzględnione dowody nie są wystarczające, aby wnioskować o skuteczności metotreksatu w ZZSK, ponieważ uwzględniały wyłącznie 3 badania przeprowadzone z udziałem łącznie 116 pacjentów. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnotowany w badaniach może wynikać ze zbyt mało licznych grup pacjentów. Ponadto autorzy przeglądu zwracają uwagę na dawki metotreksatu stosowane w badaniach (od 7,5 do 15 mg/tydzień), które są niższe od maksymalnych dawek zalecanych w reumatologicznym zapaleniu stawów (25–30 mg/tydzień).

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.39) refundacją apteczną objęte są 3 leki (łącznie 5 prezentacji) zawierające sulfasalazynę (część A Obwieszczenia). Produkty te objęte są refundacją w ramach grupy limitowej 12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego. Ponadto wszystkie produkty zawierające sulfasalazynę znajdujące się w części A znajdują się również w części D Obwieszczenia MZ i wydawane są bezpłatnie pacjentom powyżej 75 r.ż. ze schorzeniami mieszczącym się w zakresie wskazań objętych refundacją. Charakterystykę cenową refundowanych produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Refundacja produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę [PLN]**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
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,	100 szt. (1 poj. po 100 szt.)	05909990864423	45,20	47,46	56,94	56,94	30%	17,08
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
Salazopiryn EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj. po 50 szt.)	05909990864416	23,22	24,38	30,61	29,05	30%	10,28
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990283323	48,17	50,58	60,06	58,10	ryczałt	5,16
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990283323	48,17	50,58	60,06	58,10	30%	19,39
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990283316	24,14	25,35	31,58	29,05	ryczałt	5,73
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990283316	24,14	25,35	31,58	29,05	30%	11,25
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990283217	22,68	23,81	30,04	29,05	ryczałt	4,19
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990283217	22,68	23,81	30,04	29,05	30%	9,71

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

### 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego związanych z objęciem refundacją sulfasalazyny w leczeniu ZZSK z zajęciem stawów obwodowych wykorzystano oszacowania populacji docelowej przedstawione w rozdziale 3.2. Liczba pacjentów chorujących na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych może wynosić ok. 9 452 osób rocznie. Brak jest danych, jaki odsetek pacjentów mógłby korzystać z terapii sulfasalazyną, z tego względu oszacowano maksymalne wydatki zakładające, że cała populacja docelowa otrzyma wnioskowaną terapię. W ramach oszacowań przyjęto za danymi NFZ, że liczba pacjentów z ZZSK w wieku powyżej 75 r.ż. wynosi ok. 10% (w latach 2016-2018 liczba pacjentów powyżej 75 r.ż. z rozpoznaniem M45 wyniosła odpowiednio 3207, 3081, 3030 osób rocznie).

W obliczeniach przyjęto dawkowanie sulfasalazyny na poziomie od 2 do 3 mg/dziennie (dawkowanie w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Chen 2014). Zgodnie z powyższym dawkowaniem sulfasalazyna w analizowanym wskazaniu kwalifikuje się do odpłatności 30% (miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę – w 2019 roku 112,5 PLN). Do oszacowań przyjęto średni arytmetyczny koszt za miligram substancji czynnej dla NFZ i pacjenta obliczony na podstawie cen produktów leczniczych refundowanych z odpłatnością 30% zawierających sulfasalazynę na podstawie Obwieszczenia MZ obowiązującego na dzień 28.10.2019 r.

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przybliżony koszt refundacji produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę: oszacowania Agencji**

Dawkowanie	L. pacjentów	Koszt terapii miesięcznej* [PLN]		Koszt terapii rocznej* [PLN]	
		p. NFZ	p. pacjenta	p. NFZ	p. pacjenta
2 mg/dziennie	1	41,09	20,08	493,11	240,94
	9 452, w tym 10% stanowią pacjenci powyżej 75 r.ż.	407 382,05	170 808,69	4 888 584,58	2 049 704,23
3 mg/dziennie	1	61,64	30,12	739,67	361,41
	9 452, w tym 10% stanowią pacjenci powyżej 75 r.ż.	611 073,07	256 213,03	7 332 876,87	3 074 556,34

\*jako miesiąc przyjęto 30,4 dnia, jako rok przyjęto 365,25 dnia

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii 1 pacjenta sulfasalazyną z perspektywy NFZ wyniesie ok. 41-62 zł, a populacji docelowej ok. 407-611 tys. zł. Z perspektywy pacjenta koszty te wynoszą odpowiednio ok. 20-30 zł i 171-256 tys. zł. W horyzoncie rocznym koszt terapii populacji docelowej z perspektywy NFZ wyniesie ok. 4,9-7,3 mln zł, a z perspektywy pacjenta 2,0-3,1 mln zł.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.), pismem z dnia 8 października 2019 r. znak PLR.4604.281.2019.2.JK (data wpływu do AOTMiT 25.10.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- sulfasalazinum

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych.

### Problem zdrowotny

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK; ICD-10 M45) jest przewlekłym, przeważnie postępującym procesem zapalnym obejmującym stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa oraz więzadła i tkanki okołokręgosłupowe.

W zależności od miejsca występowania zmian chorobowych wyróżnia się trzy postacie ZZSK:

- osiowa – zmiany obejmują stawy kręgosłupa oraz stawy krzyżowo-biodrowe;
- jednostronna - dodatkowo zajęte są stawy biodrowe i barkowe;
- skandynawska lub obwodowa – zmiany umiejscowione są w stawach kręgosłupa, stawach krzyżowo-biodrowych oraz w stawach rąk i nóg. Postać ta występuje u około 25-30% chorych.

Dane epidemiologiczne wskazują, że ZZSK występuje w populacji ogólnej Europy Środkowej z częstością 0,3-0,5%. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych.

Oczekiwana długość życia chorych na ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania choroby. Ponadto, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w przypadku pacjentów z aktywną, obwodową postacią ZZSK można zastosować lek z grupy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARD) – sulfasalazynę lub metotreksat. Inną z możliwych opcji do stosowania w tej grupie pacjentów są lokalne iniekcje glikokortykosteroidów, zalecane jednakże u chorych z zajęciem pojedynczych stawów obwodowych. Leki biologiczne, w tym inhibitory TNF, rozważane są przez wytyczne jako dalsze linie leczenia. W ramach niniejszego raportu jako komparator przyjęto inny lek z grupy csDMARD – metotreksat.

### Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań, w których porównano bezpośrednio sulfasalazynę z metotreksatem. Z tego względu do przeglądu włączono badanie wtórne Chen 2014 dotyczące zastosowania sulfasalazyny w leczeniu ZZSK oraz badanie wtórne Chen 2013 dotyczące zastosowania metotreksatu w leczeniu ZZSK. Komparatorem w obu przeglądach było placebo, aktywna terapia lub brak aktywnego leczenia. Nie odnaleziono nowszych, niż uwzględnione w przeglądach, badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do powyższych publikacji. W obu przeglądach przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów z zajęciem stawów obwodowych. Ze względu na metodologię powyższych badań wtórnych ich wyniki umożliwiają jedynie porównanie jakościowe analizowanych terapii co ogranicza wyciągnięcie wniosków.

Wśród badań RCT włączonych do przeglądu Chen 2014, wyłącznie w dwóch z jedenastu badań (Clegg 1996; Winkler 1989) analizowano efekt zastosowania sulfasalazyny w ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. W badaniu Winkler 1989 w podgrupie pacjentów z zajęciem stawów obwodowych (N = 15) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą sulfasalazyny a grupą placebo. W drugim badaniu Clegg 1996 w podgrupie pacjentów z zajęciem stawów obwodowych (N = 77) odnotowano statystycznie istotnie więcej

odpowiedzi stawów obwodowych na leczenie w grupie sulfasalazyny w porównaniu z grupą placebo (55,9% vs 30,2%,  $p=0,023$ ). Ponadto terapia sulfasalazyną wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (metaanaliza 11 włączonych badań), istotnie statystycznie większym ryzykiem przerwania terapii z dowolnej przyczyny (metaanaliza 10 włączonych badań) oraz brakiem różnicy pod względem ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z placebo. Zdaniem autorów przeglądu nie ma wystarczających danych sugerujących, że terapia sulfasalazyną jest skuteczniejsza w leczeniu zapalenia stawów obwodowych niż kręgosłupa w przebiegu ZZSK.

Do przeglądu Chen 2013 włączono 3 badania RCT metotreksatu, ale jedynie w publikacji Roychowdhury 2002 odniesiono się do skuteczności metotreksatu w przypadku zajęcia stawów obwodowych. W powyższym badaniu nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupą stosujących metotreksat a grupą placebo w zakresie zaniku objawowego zapalenia stawów. W przeglądzie nie wykazano różnic między metotreksatem a placebo w zakresie częstości przerwania terapii z dowolnej przyczyny oraz częstości występowania działań niepożądanych. Zdaniem autorów przeglądu nie ma wystarczających dowodów wskazujących, że metotreksat jest skuteczny w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

### **Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, do bardzo często występujących działań niepożądanych sulfasalazyny należą zaburzenia żołądkowe oraz nudności, natomiast do działań niepożądanych występujących często należą: leukopenia, utrata apetytu, bóle głowy, zaburzenia smaku, szum w uszach, kaszel, świąd, skaza krwotoczna, ból stawów, proteinuria i gorączka.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W ramach prac nad raportem odnaleziono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej: amerykańskie ACR 2019, brytyjskie NICE 2017 oraz europejskie ASAS/EULAR 2016. W wytycznych ACR 2019 wskazano, że w przypadku dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK mimo leczenia z wykorzystaniem NLPZ warunkowo rekomendowane jest stosowanie sulfasalazyny, względem niestosowania tego leku. Z diagramu do wytycznych ACR z 2018 r. wynika, że sulfasalazyna jest warunkowo rekomendowana w aktywnej postaci obwodowej ZZSK. Natomiast w wytycznych NICE 2016 podano, że w przypadku osób z obwodowym zapaleniem wielostawowym, zapaleniem kilkustawowym, przewlekłym i progresywnym zapaleniem pojedynczego stawu należy zaoferować konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby, którym jest m.in. sulfasalazyna. Ponadto w wytycznych ASAS/EULAR 2016 podano, że sulfasalazynę można rozważyć u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla finansowania leków zawierających sulfasalazynę w ocenianym wskazaniu.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej dostępne są 3 produkty lecznicze zawierające sulfasalazynę: Salazopyrin EN (2 prezentacje), Sulfasalazin EN Krka (2 prezentacje) i Sulfasalazin Krka (1 prezentacja).

Powyższe produkty lecznicze dostępne są w ramach refundacji aptecznej i wydawane za odpłatnością 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach:

- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (wskazania rejestracyjne),
- choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne).

Ponadto powyższe produkty znajdują się również w części D Obwieszczenia MZ i wydawane są bezpłatnie pacjentom powyżej 75 r.ż. ze schorzeniami mieszczącym się w zakresie wskazań objętych refundacją.

W celu określenia wydatków związanych z refundacją sulfasalazyny w ocenianym wskazaniu oszacowano na podstawie danych NFZ i piśmiennictwa, że liczba pacjentów z ZZSK z zajęciem stawów obwodowych może wynosić 9 452 osób rocznie. Ponadto na podstawie danych z NFZ przyjęto, że 10% populacji docelowej będą stanowili pacjenci powyżej 75 r.ż.

W obliczeniach przyjęto dawkowanie sulfasalazyny na poziomie od 2 do 3 mg/dziennie (dawkowanie w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Chen 2014). Zgodnie z powyższym dawkowaniem sulfasalazyny w analizowanym wskazaniu kwalifikuje się do odpłatności 30%. Do oszacowań przyjęto średni arytmetyczny koszt za miligram substancji czynnej dla NFZ i pacjenta obliczony na podstawie cen produktów leczniczych refundowanych z odpłatnością 30% zawierających sulfasalazynę na podstawie Obwieszczenia MZ obowiązującego na dzień 28.10.2019 r.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii 1 pacjenta sulfasalazyną z perspektywy NFZ wyniesie ok. 41-62 zł, a populacji docelowej ok. 407-611 tys. zł. Z perspektywy pacjenta koszty te wynoszą odpowiednio ok. 20-30 zł i 171-256 tys. zł. W horyzoncie rocznym koszt terapii populacji docelowej z perspektywy NFZ wyniesie ok. 4,9-7,3 mln zł, a z perspektywy pacjenta 2,0-3,1 mln zł.

**Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie wystąpiono z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych.



## 10. Źródła

Analiza kliniczna	
Chen 2014	Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 27;(11):CD004800.
Chen 2013	Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD004524.
Wytyczne kliniczne	
ACR 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.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence (UK). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Feb.
ASAS/EULAR 2016	an der Hejde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):978-991.
Pozostałe publikacje	
ChPL Salazopyrin EN	Charakterystyka produktu leczniczego Salazopyrin EN <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10050">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10050</a>
ChPL Sulfasalazin EN Krka	Charakterystyka produktu leczniczego Sulfasalazin EN Krka <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6438">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6438</a>
ChPL Sulfasalazin Krka	Charakterystyka produktu leczniczego Sulfasalazin Krka <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6437">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6437</a>
Szczekli k 2018	Gajewski P, Szczeklika A. Interna Szczeklika 2018. MP Wydawnictwo Kraków 2018, wyd.9
AWA.OT.4351.13.2017_Cosentyx	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.13.2017. Data ukończenia: 14 czerwca 2017
AWA.OT.4351.12.2016_Cimzia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia w ramach programu lekowego: „Leczenie inhbitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.12.2016. Data ukończenia: 9 czerwca 2016 r.
Chan 2018	Chan J, Gladman D. Oral treatment options for AS and PsA: DMARDs and small-molecule inhibitors. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Jun;32(3):415-426.
Opinia RP nr 84/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 84/2018 z dnia 16 kwietnia 2018 roku w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia.
Opinia RP nr 36/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sulfasalazinum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Opinia RP 6/2012	Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji dla sulfasalazyny

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (Pubmed) – data wyszukiwania: 23.10.2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing" [Mesh]	14308
#2	"Ankylosing Spondylitis"	18411
#3	"Ankylosing Spondyloarthritis"	91
#4	"Ankylosing Spondylarthritides"	1
#5	"Rheumatoid Spondylitis"	133
#6	"Spondylarthritis Ankylopoietica"	66
#7	"Ankylosing Spondylarthritis"	395
#8	"Bechterew* Disease"	56
#9	"Marie-Struempell Disease"	2
#10	"Marie Struempell Disease"	2
#11	"peripheral spondyloarthritis"	96
#12	"peripheral SpA"	116
#13	"perSpA"	2
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	18554
#15	Sulfasalazine [Mesh]	4040
#16	Sulfasalazine OR Salazopyrin OR Sulfasalazin OR Sulphasalazine OR Salicylazosulfapyridine OR Salazosulfapyridine	6217
#17	#15 OR #16	6217
#18	#14 AND #17	348

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Embase) – data wyszukiwania: 23.10.2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
#1	Spondylitis, Ankylosing/exp	33 140
#2	'ankylosing spondylitis'	140
#3	'ankylosing spondyloarthritis'	2
#4	'ankylosing spondylarthritides'	153
#5	'rheumatoid spondylitis'	72
#6	'spondylarthritis ankylopoietica'	476
#7	'ankylosing spondylarthritis'	33 140
#8	'bechterew* disease'	53
#9	'marie-struempell disease'	3
#10	'marie struempell disease'	3
#11	'peripheral spondyloarthritis'	259
#12	'peripheral spa'	363
#13	'perSpa'	9
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	33 644
#15	salazosulfapyridine/exp	24 843

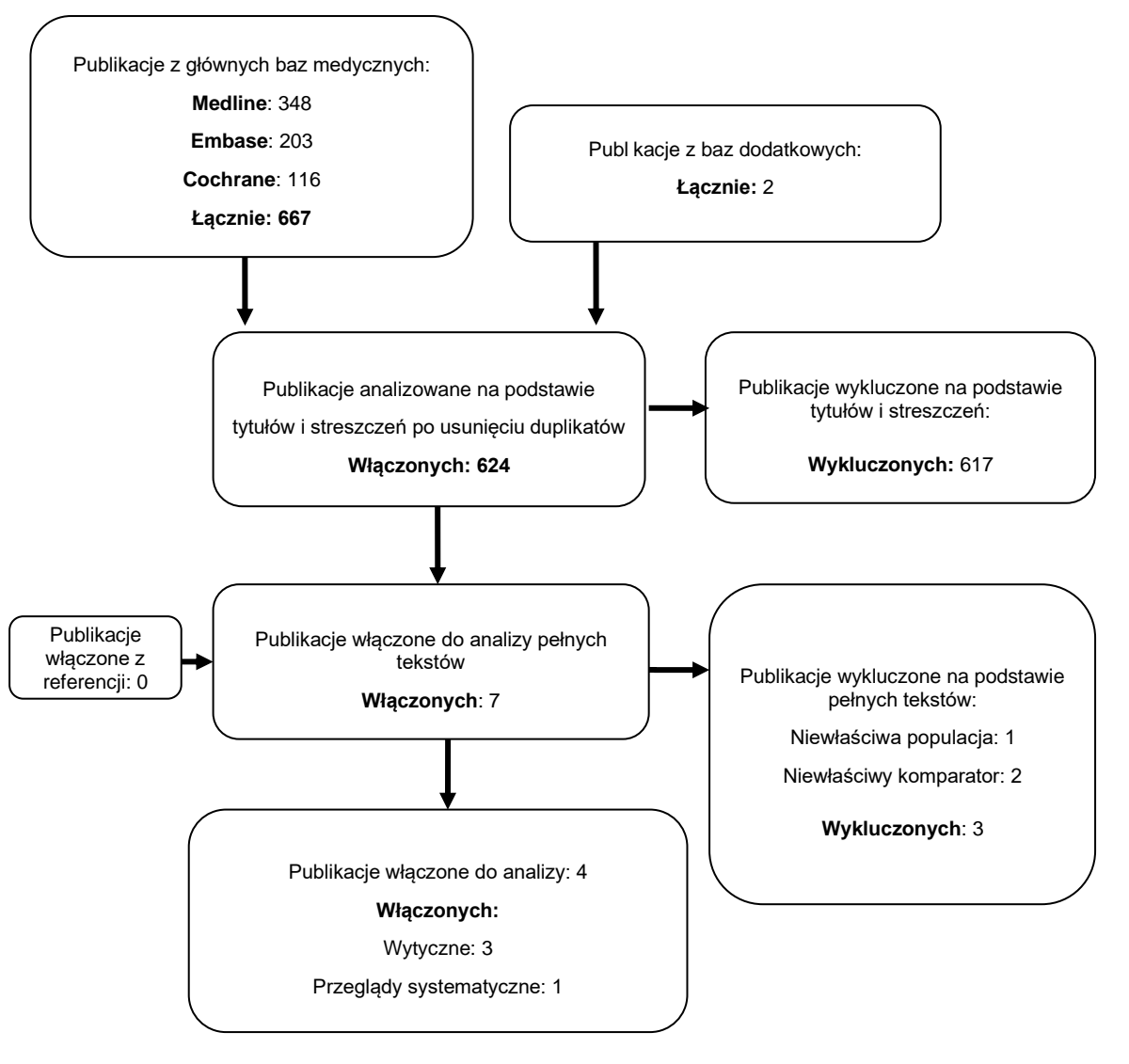


Numer	Kwerendy	Wyniki
#16	Sulfasalazine OR Salazopyrin OR Sulfasalazin OR Sulphasalazine OR Salicylazosulfapyridine OR Salazosulfapyridine	25 164
#17	#15 OR #16	25 164
#18	#14 AND #17	2 066
#19	#15 AND #18 AND [embase]/lim	2 034
#20	#19 AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND ([english]/lim OR [polish]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	203

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 23.10.2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	608
#2	"Ankylosing Spondylitis"	1970
#3	"Ankylosing Spondyloarthritis"	10
#4	"Ankylosing Spondylarthritides"	0
#5	"Rheumatoid Spondylitis"	3
#6	"Spondylarthritis Ankylopoietica"	3
#7	"Ankylosing Spondylarthritis"	11
#8	"Bechterew* Disease"	30
#9	"Marie-Struempell Disease"	2
#10	"Marie Struempell Disease"	2
#11	"peripheral spondyloarthritis"	44
#12	"peripheral SpA"	1
#13	"perSpA"	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2065
#15	MeSH descriptor: [Sulfasalazine] explode all trees	451
#16	Sulfasalazine OR Salazopyrin OR Sulfasalazin OR Sulphasalazine OR Salicylazosulfapyridine OR Salazosulfapyridine	820
#17	#15 OR #16	1072
#18	#14 AND #1	116

## 11.2. Diagram metodologii włączenia badań dotyczących sulfasalazyny w ZZSK z zajęciem stawów obwodowych



### 11.3. Strategie wyszukiwania publikacji dla metotreksatu

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (Pubmed) – data wyszukiwania: 24.10.2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing" [Mesh]	14 310
#2	"Ankylosing Spondylitis"	18 415
#3	"Ankylosing Spondyloarthritis"	91
#4	"Ankylosing Spondylarthritides"	1
#5	"Rheumatoid Spondylitis"	133
#6	"Spondylarthritis Ankylopoietica"	66
#7	"Ankylosing Spondylarthritis"	395
#8	"Bechterew* Disease"	56
#9	"Marie-Struempell Disease"	2
#10	"Marie Struempell Disease"	2
#11	"peripheral spondyloarthritis"	96
#12	" peripheral SpA"	116
#13	"perSpA"	2
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	18 569
#15	Methotrexate [Mesh]	37 066
#16	Methotrexate	52 716
#17	#15 OR #16	52 716
#18	#14 AND #17	355