



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sulfasalazinum

we wskazaniach pozarejestacyjnych:
choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

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

Raport nr: OT.422.1.29.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4221.35.2021)

Data ukończenia: 31 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

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. 2022 poz. 902) 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.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF	leflunomid
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
SpA	spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis)
SSZ	sulfasalazyna
Technologia	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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.1.3.1. Populacja pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.....	12
3.1.3.1. Populacja pacjentów ze spondyloartropatią osiową	14
3.1.3.2. Populacja pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów	15
3.1.4. Podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu	17
4. Źródła.....	18
5. Załączniki.....	20
5.1. Wykaz leków zawierających <i>sulfasalazinum</i> finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	20
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	20

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.35.2021. Na podstawie ww. opracowań wydano:

- pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 132/2021¹ w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *sulfasalazinum* we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.

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

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

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

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_42_248_06092021_o_132_sulfasalazinum_off-label_cykl_zacz.pdf
(dostęp: 23.07.2024)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 22-24.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. W niniejszym dokumencie, analogicznie do poprzedniego raportu, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia:

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii;
- zagraniczne: National Institute for Health and Care Excellence, American Academy of Neurology, American College of Rheumatology, Association of British Neurologists, European League Against Rheumatism, British Society for Rheumatology, Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, British Association of Dermatologists, Canadian Rheumatology Association, American College of Rheumatology.
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *sulfasalazyna*, *sulfasalazine*, *SSZ*, *wytyczne*, *zalecenia*, *rekomendacje*,

konsensus, stanowisko, leczenie, guideline, management, recommendation, consensus, statement, treatment (w połączeniu z nazwą schorzenia, odpowiednio, po polsku lub po angielsku).

Odnaleziono łączenie 18 dokumentów odnoszących się do 13 schorzeń: autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka, bielactwo nabyte, cukrzyca typu 1, ŁZS, miastenia, MIZS, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość złośliwa, pęcherzyca zwykła, SM, twardzina układowa, zespół Guillaina-Barrego, zespół Sjögrena, ZZSK. Dla pozostałych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Addisona, choroba Gravesa-Basedowa, małopłytkowość idiopatyczna, mieszana choroba tkanki łącznej, pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, reaktywne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół Goodpasture'a) nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po roku 2021.

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

Z kolei w dokumencie EULAR 2023 wymienia się SSZ jako rekomendowane leczenie w ŁZS u pacjentów z zapaleniem wielostawowym lub z zapaleniem jedno-/wielostawowym i złymi czynnikami prognostycznymi, przy czym u osób z klinicznie istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka	
AIGO/ SIED/ SIGE/ SIMI 2022 (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
bielactwo nabyte	
PTD 2019 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
cukrzyca typu 1	
PTD 2024 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.
łuszczykowe zapalenie stawów	
NHS Wye Valley 2019 (Wielka Brytania)	Stosowanie SSZ jest wskazane w ŁZS i RZS, w dawce 500 mg dziennie. Można zwiększyć dawkę o 500 mg co tydzień, do osiągnięcia 1 g dwa razy dziennie. W razie potrzeby można dalej zwiększać dawkę do 1,5-2 g dwa razy dziennie. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>

² na podstawie publikacji Sen R, Goyal A, Bansal P, et al. Seronegative Spondyloarthritis; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/> (dostęp: 30.07.2024)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																								
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>																									
<p>NHS Basingstoke, Southampton & Winchester District 2013 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Stosowanie SSZ jest zalecane we wskazaniach zarejestrowanych (RZS, wrzodzące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz niezarejestrowanych (seronegatywne spondyloartropatie: m.in. ŁZS). Dawkowanie: początkowa dawka wynosi 500 mg na dobę, może być zwiększana o 500 mg tygodniowo do 2-3 g na dobę w dawkach podzielonych. Leczenie i dobieranie dawek powinno być prowadzone pod opieką specjalisty. Preferowane są powlekane preparaty dojelitowe. Należy równocześnie stosować NLPZ i leki przeciwbólowe, co najmniej do momentu zauważenia odpowiedzi u pacjenta.</p> <p>Wytyczne dotyczą tylko leczenia dorosłych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>																								
<p>NHS Buckinghamshire 2011 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Stosowanie SSZ jest zalecane we wskazaniach zarejestrowanych (RZS, wrzodzące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz niezarejestrowanych (seronegatywne spondyloartropatie: m.in. ŁZS). W ciężkich postaciach chorób reumatycznych SSZ można stosować w kombinacji z innymi DMARD. Dawkowanie: dawki należy zwiększać powoli. Początkowo podaje się 500 mg raz dziennie, w drugim tygodniu 500 mg dwa razy dziennie, w trzecim 1 g rano i 500 mg wieczorem, w czwartym 1 g dwa razy dziennie. Wyjątkowo można stosować dawkę 3 g na dobę.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>																								
<p>EULAR 2023 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>U pacjentów z zapaleniem wielostawowym lub z zapaleniem jedno-/wielostawowym i złymi czynnikami prognostycznymi (np. uszkodzenie strukturalne, podwyższone stężenie reagentów ostrej fazy, zapalenie palców lub zajęcie paznokci) należy szybko rozpocząć leczenie csDMARD, przy czym u osób z klinicznie istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat. [1b,4; B,C]</p> <p>U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD należy rozpocząć leczenie bDMARD [1a; A]</p> <p>U pacjentów z łagodną chorobą i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD, u których ani bDMARD, ani JAKi* nie są odpowiednie, można rozważyć zastosowanie inhibitora PDE4. [1b; B]</p> <p>Tabela 2. Opcje leczenia modyfikującego przebieg choroby w łuszczycowym zapaleniu stawów</p> <table border="1" data-bbox="470 1048 1444 1709"> <thead> <tr> <th>Typ DMARD</th> <th>Cel</th> <th>Nazwa leku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>csDMARD</td> <td>-</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat • Leflunomid • Sulfasalazyna </td> </tr> <tr> <td rowspan="6">bDMARD</td> <td>TNF</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab • Etanercept • Infliksymab • Golimumab </td> </tr> <tr> <td>IL-12/23</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab </td> </tr> <tr> <td>IL-17A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Iksekizumab • Serkukinumab </td> </tr> <tr> <td>IL-17A/F</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Bimekizumab </td> </tr> <tr> <td>IL-23-p19</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab • Risankizumab </td> </tr> <tr> <td>CTLA4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">tsDMARD</td> <td>PDE4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast </td> </tr> <tr> <td>JAK</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Upadacitinib. </td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>1b randomizowane badania kliniczne 2 badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe 3 przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych 4 serie przypadków 5 opinie ekspertów bez oceny krytycznej</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>B spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1 C badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3 Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</p>	Typ DMARD	Cel	Nazwa leku	csDMARD	-	<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat • Leflunomid • Sulfasalazyna 	bDMARD	TNF	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab • Etanercept • Infliksymab • Golimumab 	IL-12/23	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab 	IL-17A	<ul style="list-style-type: none"> • Iksekizumab • Serkukinumab 	IL-17A/F	<ul style="list-style-type: none"> • Bimekizumab 	IL-23-p19	<ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab • Risankizumab 	CTLA4	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept 	tsDMARD	PDE4	<ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 	JAK	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Upadacitinib.
Typ DMARD	Cel	Nazwa leku																							
csDMARD	-	<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat • Leflunomid • Sulfasalazyna 																							
bDMARD	TNF	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Certolizumab • Etanercept • Infliksymab • Golimumab 																							
	IL-12/23	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab 																							
	IL-17A	<ul style="list-style-type: none"> • Iksekizumab • Serkukinumab 																							
	IL-17A/F	<ul style="list-style-type: none"> • Bimekizumab 																							
	IL-23-p19	<ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab • Risankizumab 																							
	CTLA4	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept 																							
tsDMARD	PDE4	<ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 																							
	JAK	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib • Upadacitinib. 																							

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
miastenia	
<p>Narayanaswami 2016 (aktualizacja 2020) (międzynarodowe) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.</p>
młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	
<p>ACR/ AF 2019 (Ameryka Północna) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Ogólne zalecenia:</u> Warunkowo zaleca się stosowanie MTX zamiast LEF i SSZ (z powodu dowodów niskiej jakości dla stosowania SSZ). <u>Rekomendacje dotyczą dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem wielostawowym:</u> Początkowa terapia u wszystkich pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnie zaleca się stosowanie DMARD zamiast monoterapii NLPZ. (dowody średniej jakości) • Warunkowo zaleca się stosowanie monoterapii MTX zamiast terapii potrójnej DMARD (MTX, LEF, SSZ). (dowody niskiej jakości) <p>Początkowa terapia u pacjentów, u których nie występują czynniki ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warunkowo zaleca się stosowanie DMARD zamiast terapii biologicznych. (dowody niskiej jakości) <p>Początkowa terapia u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warunkowo zaleca się stosowanie DMARD zamiast terapii biologicznych – z zastrzeżeniem, że w przypadku niektórych sytuacji terapia biologiczna może być preferowana. (dowody niskiej jakości) <p><u>Rekomendacje dotyczą dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych:</u> U pacjentów, u których nie odnotowano poprawy po zastosowaniu NLPZ, warunkowo zaleca się stosowanie SSZ, jeśli mają przeciwwskazania do stosowania TNFi (lub nie odnotowano poprawy po zastosowaniu kilku TNFi). (dowody niskiej jakości)</p> <p><u>Rekomendacje dotyczą dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem przyczepów ścięgniastych:</u> U pacjentów, u których nie odnotowano poprawy po zastosowaniu NLPZ, warunkowo zaleca się stosowanie TNFi zamiast MTX i SSZ. (dowody niskiej jakości)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych, zgodnie z klasyfikacją GRADE:</i> <i>wysokiej/ średniej/ niskiej/ bardzo niskiej jakości</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>silna za/przeciw – panel ma pewność, że pożądane efekty przewyższają niepożądane (lub odwrotnie), oparta o dowody wysokiej/średniej jakości lub doświadczenia ekspertów z panelu</i> <i>warunkowa – panel sądzi, że pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane (lub odwrotnie), oparta o dowody niskiej/bardzo niskiej jakości</i></p>
niedokrwistość autoimmunohemolityczna	
<p>FICM 2019 (międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.</p>
pęcherzyca zwykła	
<p>EADV 2020 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.</p>
niedokrwistość złośliwa	
<p>Centre for Perioperative Care (CPOC) 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania SSZ.</p>
stwardnienie rozsiane	

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

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

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż ujęte w ChPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.07.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.08.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.35.2021.

Przyjęto zbliżone kryteria włączenia badań do analizy jak w opracowaniu z 2021 r., tj.: OT.4221.35.2021.

Populacja: pacjenci z wybranymi chorobami autoimmunizacyjnymi (analogicznie do raportu z 2021 roku, wzięto pod uwagę jedynie najczęściej występujące schorzenia) tj.:

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

Interwencja: sulfasalazyna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań:

- RCT
- nRCT, w tym badania bez grupy kontrolnej
- badania obserwacyjne
- przeglądy systematyczne
- opisy przypadków
- opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu/abstraktu.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono cztery badania, jedną metaanalizę [Hongsheng 2021](#), w której oceniano terapie stosowane w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz trzy badania obserwacyjne – [Deshpande 2023](#), [Ganapati 2021](#) oraz [Jacobs 2021](#), dotyczące odpowiednio: krótkoterminowej skuteczności sulfasalazyny w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, skuteczności metotekstu i sulfasalazyny wśród pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez obwodowego zapalenia stawów i z obwodowym zapaleniem stawów oraz skuteczności konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (w tym sulfasalazyny) w leczeniu pierwszego rzutu łuszczykowego zapalenia stawów.

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, na temat stosowania sulfasalazyny wśród pacjentów z innymi schorzeniami autoimmunizacyjnymi wyszczególnionymi w podrozdziale 3.1.1, które zostałyby opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.35.2021.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.1.3.1. Populacja pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Hongsheng 2021³

Metaanaliza sieciowa różnych leków stosowanych w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Wprowadzenie

Badania kliniczne wykazały, że sulfasalazyna, etanercept, Yisaipu (rekombinowane ludzkie przeciwciała przeciwko receptorowi czynnika martwicy nowotworów typu II), talidomid i inne leki mogą znacząco poprawić objawy choroby i jakość życia pacjentów ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, ale nie zostały poddane ocenie. W niniejszym artykule wykonano systematyczną ocenę różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania różnych leków w leczeniu ZZSK.

Metody

Przeszukano bazy medyczne: CNKI, Wanfang Database, VIP, SinoMed China Biomedical Literature Service System, PubMed, Cochrane Library and Web of Science. Zebrano artykuły z randomizowanych, kontrolowanych badań różnych leków stosowanych w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa od momentu ich wprowadzenia do 30 września 2020 roku. Do przeglądu literatury wykorzystano oprogramowanie EndNote.

³ Komentarz nalityków Agencji – z uwagi na język publikacji (chiński) w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie informacje zawarte z anglojęzycznym abstrakcie publikacji.

Do oceny jakości włączonego piśmiennictwa wykorzystano skalę Cochrane (z wykorzystaniem RevMan 5.3) Metaanalizę sieciową przeprowadzono przy użyciu Stata 14.2.

Wyniki

W badaniu uwzględniono łącznie 29 badań RCT, w tym 21 badań wysokiego ryzyka i 8 badań niskiego ryzyka. Grupa kontrolna była leczona sulfasalazyną, Yisaipu i talidomidem, podczas gdy grupa obserwacyjna była leczona Yisaipu, etanerceptem, talidomidem, sulfasalazyną w połączeniu z Yisaipu, talidomidem w połączeniu z Yisaipu, talidomidem w połączeniu z sulfasalazyną i etanerceptem w połączeniu z sulfasalazyną.

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że leczenie produktem Yisaipu w skojarzeniu z talidomidem (OR=0,07, 95%CI:0,03-0,17; $p<0,05$), leczenie produktem Yisaipu (OR=0,23, 95%CI:0,13-0,40; $p<0,05$) i leczenie produktem Yisaipu w skojarzeniu z sulfasalazyną (OR=0,18, 95%CI:0,10-0,33; $p<0,05$) były skuteczniejsze niż leczenie sulfasalazyną. Ogólny wskaźnik skuteczności został sklasyfikowany jako: Yisaipu + leczenie talidomidem (97,0%) > leczenie sulfasalazyną + leczenie Yisaipu (67,7%) > leczenie talidomidem + leczenie sulfasalazyną (60,0%) > leczenie Yisaipu (52,2%) > leczenie etanerceptem + leczenie sulfasalazyną (47,9%) > leczenie etanerceptem (45,4%) > leczenie talidomidem (29,7%) > leczenie sulfasalazyną (0,2%).

Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących Yisaipu (OR = 0,21, 95%CI: 0,05-0,81; $p < 0,05$) oraz stosujących talidomid (OR = 0,32, 95%CI: 0,17-0,61; $p < 0,05$) była niższa niż w przypadku pacjentów leczonych sulfasalazyną. Częstość występowania działań niepożądanych od wysokiej do niskiej wynosiła: etanercept (91,8%) > sulfasalazyna (84,8%) > etanercept w połączeniu z sulfasalazyną (58,8%) > sulfasalazyna + Yisaipu (44,5%) > Yisaipu + talidomid (32,3%) > talidomid (24,9%) > Yisaipu (12,9%).

Wnioski autorów badania

Na podstawie wyników 29 randomizowanych, kontrolowanych badań różnych leków w leczeniu ZZSK, pod względem poprawy skuteczności klinicznej i zmniejszenia działań niepożądanych, Yisaipu w połączeniu z talidomidem może być stosowany jako lek pierwszego wyboru, podczas gdy sam Yisaipu może być stosowany jako lek drugiego wyboru.

Deshpande 2023

Prospektywne badanie obserwacyjne w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK, ang. ankylosing spondylitis).

Do badania zrekrutowano pacjentów z ZZSK i podzielono ich na dwie grupy: pacjentów z ZZSK z historią choroby krótszą lub równą czterem latom ($n=21$) oraz chorujących na ZZSK dłużej niż cztery lata ($n=12$). Do badania włączono 33 pacjentów, głównie mężczyzn ($n = 29$; 88%) w wieku 21-30 lat ($n = 17$; 51,5%). ZZSK definiowano zgodnie z kryteriami ASAS (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society) jako ból pleców utrzymujący się ≥ 3 miesiące i rozpoznany < 45 r.ż., obejmujący cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym z \geq jedną cechą ZZSK lub dodatni wynik badania HLA-B27 z \geq dwiema innymi cechami ZZSK. W badaniu u wszystkich pacjentów ($n = 33$; 100%) występował zapalny ból pleców jako cecha kliniczna, kolejnym najczęstszym objawem klinicznym było zapalenie kaletki maziowej ($n = 16$; 48,5%). Pacjentom podawano sulfasalazynę.

Poziomy wskaźnika sedymentacji erytrocytów (ESR) i białka C-reaktywnego (CRP) rejestrowano na początku badania i po sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia sulfasalazyną. Nasilenie choroby oceniano za pomocą wskaźnika aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ASDAS), wskaźnika aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI) i wskaźnika czynnościowego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASFI).

Bezpieczeństwo

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym u pacjentów przyjmujących sulfasalazynę była nietolerancja żołądkowo-jelitowa w postaci nudności, wymiotów lub bólu brzucha, obserwowana u 12,12% pacjentów.

Skuteczność sulfasalazyny na podstawie poziomu wskaźnika sedymentacji erytrocytów (ESR) i białka C-reaktywnego (CRP)

Średnia wartość ESR w momencie przyjęcia pacjentów do szpitala wynosiła 36,152 mm/godzinę, a po sześciu miesiącach obserwacji 20,42 mm/godzinę ($p = 0,001$). W związku z tym nastąpił spadek o około 43,5% średniej ESR po sześciu miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia wyjściowa wartość CRP wynosiła 19,47 mg/dl, która zmniejszyła się do 8,09 mg/dl w sześciomiesięcznej obserwacji, co stanowi statystycznie istotny spadek o 58,45% w stosunku do początkowej średniej wartości ($p = 0,0012$).

Skuteczność sulfasalazyny na podstawie wyniku ASDAS

Po sześciu miesiącach leczenia sulfasalazyną u około 36% pacjentów nastąpiła poprawa wyników w skali ASDAS, przechodząc ze wskaźnika "bardzo wysoka aktywność choroby" do wskaźnika "wysoka aktywność choroby". Średni wynik ASDAS na początku badania wynosił 5,304 i zmniejszył się do 3,896 po sześciu miesiącach leczenia sulfasalazyną. Średnia redukcja wyniku wyniosła 24%, co było statystycznie istotne przy $p = 0,002$. Spadek wyniku ASDAS u pacjentów z czasem trwania choroby krótszym niż cztery lata wyniósł 30,67%, podczas gdy druga grupa, która składała się z pacjentów z objawami trwającymi dłużej niż cztery lata, wykazała spadek o 19,56%. Jednak wielkość tych dwóch różnic nie była istotna statystycznie ($p = 0,407$).

Skuteczność sulfasalazyny na podstawie wyniku BASDAI

Po sześciu miesiącach 67% pacjentów miało wynik 4 lub mniej, podczas gdy 33% nadal doświadczało wysokiej aktywności choroby. Średni wynik BASDAI przy początkowej prezentacji wynosił 5,761, a po sześciu miesiącach obserwacji wynosił 3,452. Po sześciu miesiącach stosowania sulfasalazyny nastąpiło znaczące zmniejszenie wyniku o 40,08% ($p = 0,001$). Spadek wyniku BASDAI u pacjentów z czasem trwania choroby krótszym niż 4 lata wyniósł 46,8%, podczas gdy druga grupa, obejmująca pacjentów z czasem trwania objawów dłuższym niż cztery lata, wykazała spadek o 29,22%. Jednak skala tych dwóch różnic nie była istotna statystycznie ($p = 0,238$).

Skuteczność sulfasalazyny na podstawie wyniku BASFI

Średnie wyniki BASFI na początku badania i po sześciu miesiącach wynosiły odpowiednio 5,118 i 3,094. Średnia redukcja wyniku BASFI wyniosła 39,54%, co było statystycznie istotne ($p = 0,01$). Spadek wyniku BASFI u pacjentów z czasem trwania choroby krótszym niż cztery lata wyniósł 48,6%, podczas gdy druga grupa, obejmująca pacjentów z czasem trwania objawów dłuższym niż cztery lata, wykazała spadek o 26,24%. Jednak skala tych dwóch różnic nie była istotna statystycznie ($p = 0,134$).

Jednoczesne stosowanie NLPZ z sulfasalazyną

Potrzeba jednoczesnego stosowania NLPZ z sulfasalazyną była mniejsza u większości pacjentów, którzy wykazali istotną klinicznie poprawę ($n=20$; 60,6%). Wśród pacjentów ze znaczącą poprawą kliniczną ($n=3$; 9,1%) 55% wymagało stosowania NLPZ tylko raz w miesiącu. Większość pacjentów bez poprawy wymagała wysokich dawek NLPZ. W szczególności 30% takich pacjentów wymagało stosowania NLPZ raz dziennie, a 20% wymagało stosowania NLPZ dwa razy dziennie.

Ograniczenia

- Mała populacja badania;
- Krótki okres obserwacji;
- Małe zróżnicowanie populacji w kontekście wieku i płci;
- W badaniu nie wykorzystano wskaźników do pomiaru wpływu sulfasalazyny na poprawę ruchomości kręgosłupa, takich jak wskaźnik metrologiczny bath w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa;

Wnioski autorów badania

Sulfasalazyna ze względu na uzasadnioną krótkoterminową skuteczność, dobrą tolerancję, opłacalność i niską częstość występowania działań niepożądanych może być rozważana jako alternatywna terapia dla pacjentów z ZZSK, w szczególności przy braku dostępności leków biologicznych, w tym w krajach rozwijających się.

3.1.3.1. **Populacja pacjentów ze spondyloartropatią osiową**

Ganapati 2021

Prospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe badanie kohortowe polegające na ocenie różnicy w odpowiedzi na leczenie kombinacją metotreksatu (MTX) i sulfasalazyny (SSZ) u pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez obwodowego zapalenia stawów (grupa 1) w porównaniu do pacjentów ze spondyloartropatią osiową z obwodowym zapaleniem stawów (grupa 2).

Do badania włączono pacjentów nie wyrażających zgody na terapię biologiczną przede wszystkim z powodów finansowych, z aktywną chorobą zdefiniowaną przez BASDAI ≥ 4 lub Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) $\geq 2,1$ oraz u których rozpoczęto leczenie skojarzone MTX+SSZ zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. Z kolei wyłączano pacjentów w wieku początku choroby < 16 lat, mający przeciwwskazania do stosowania MTX i SSZ, leżeni wcześniej MTX/SSZ/innymi lekami z grupy csDMARD, takimi jak leflunomid przez >3 miesiące w momencie rekrutacji, z wcześniejszą historią leczenia biologicznego oraz wtórna

spondyloartropatią osiową do choroby łuszczycowej/enteropatycznego zapalenia stawów lub reaktywnego zapalenia stawów. Podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji pacjenci z obu grup przyjmowali MTX co tydzień, a SSZ codziennie. Zrekrutowano do badania 150 pacjentów, z czego 120 ukończyło 6-miesięczny follow-up. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ASAS20 po 3 i 6 miesiącach w obu grupach.

Odpowiedź ASAS20 – pierwszorzędowy punkt końcowy

Odpowiedź ASAS20 uzyskano u 31/58 (53,4%) pacjentów w grupie 1 i u 24/36 (66,6%) w grupie 2 ($p = 0,2$) po 3-miesięcznym follow-up. Podobnie po 6-miesięcznym follow-up odpowiedź ASAS20 zaobserwowano u 45/76 (59,2%) i 28/44 (63,6%) odpowiednio w grupach 1 i 2 ($p = 0,6$). Odpowiedź ASAS20 u wszystkich pacjentów ze spondyloartropatią osiową (w obu grupach łącznie) zaobserwowano u 58,5% i 60,8% pacjentów odpowiednio po 3 i 6 miesiącach obserwacji.

Odpowiedź ASAS40 – drugorzędowy punkt końcowy

Odpowiedź ASAS40 uzyskano u 27,6% pacjentów w grupie 1 w porównaniu z 36,1% pacjentów w grupie 2 ($p = 0,3$) po 3 miesiącach obserwacji, natomiast 19,7% pacjentów w grupie 1 w porównaniu z 31,8% pacjentów w grupie 2 uzyskało odpowiedź ASAS40 po 6-miesięcznym follow-up ($p = 0,1$).

Analiza *post hoc*

Mediana wartości wskaźnika ASAS NSAID na początku badania i po 6 miesiącach obserwacji w grupie 1 wyniosła 15,1 (39,2) w porównaniu z 4,7 (16,1) ($p = 0,001$). Mediana wartości tego samego wskaźnika na początku badania i po 6 miesiącach obserwacji w grupie 2 wyniosła 18,3 (44,2) w porównaniu z 3,8 (17,5) ($p = 0,02$). Odsetek pacjentów z aktywną chorobą zdefiniowaną w badaniu BASDAI na początku badania i po 6 miesiącach obserwacji w grupie 1 wyniósł 71,1% w porównaniu z 44,7% ($p = 0,001$), a w grupie 2 ten sam odsetek wyniósł 84,1% w porównaniu z 43,2% ($p = 0,001$) odpowiednio na początku badania i po 6 miesiącach obserwacji.

Działania niepożądane

W okresie badania u pacjentów nie odnotowano żadnych poważnych infekcji wymagających hospitalizacji czy gruźlicy. W czasie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu.

Wnioski autorów badania

W badanej populacji leczenie skojarzeniem metotreksatu i sulfasalazyny przez okres 6 miesięcy było równie skuteczne u pacjentów z aktywną chorobą z obwodowym zapaleniem stawów lub bez, o czym świadczy poprawa wskaźników odpowiedzi ASAS20, zmniejszenie stosowania NLPZ i mniejsza liczba pacjentów przechodzących na leczenie biologiczne.

3.1.3.2. Populacja pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów

Jacobs 2021

Retrospektywne badanie kohortowe, którego celem była skuteczności konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs, ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) w leczeniu pierwszego rzutu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) w codziennej praktyce klinicznej, porównanie wskaźnika retencji różnych leków csDMARD i zbadanie możliwych czynników predykcyjnych retencji leków.

Kryteriami włączenia były kliniczne rozpoznanie ŁZS, brak wcześniejszego leczenia DMARD z jakiegokolwiek przyczyny, w tym łuszczycy oraz rozpoczęcie DMARD w monoterapii po 1 stycznia 2000 r. Pacjenci byli wykluczani, jeśli terapię csDMARD rozpoczynano głównie w celu leczenia objawów pozastawowych (np. w leczeniu łuszczycy).

Do badania włączono ogółem 187 pacjentów, którym przepisano głównie MTX ($n=163$) lub SSZ ($n=21$). Kohorta składała się w 68% z mężczyzn, średnia wieku wynosiła 48 lat. Czas trwania choroby wynosił 0,4 roku (IQR 0,1-1,0) i 7,5 roku (IQR 2,1-18,1) odpowiednio dla łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy. Najczęściej przepisywanym lekiem pierwszego rzutu był metotreksat (87%), a następnie sulfasalazyna (11%) i leflunomid (LEF) (2%). W porównaniu z SSZ, pacjenci rozpoczynający leczenie MTX mieli istotnie wyższy wiek, wskaźnik masy ciała oraz liczbę obrzękniętych i tkliwych stawów. Zaobserwowano również tendencję do częstszego występowania choroby erozyjnej w grupie MTX niż SSZ.

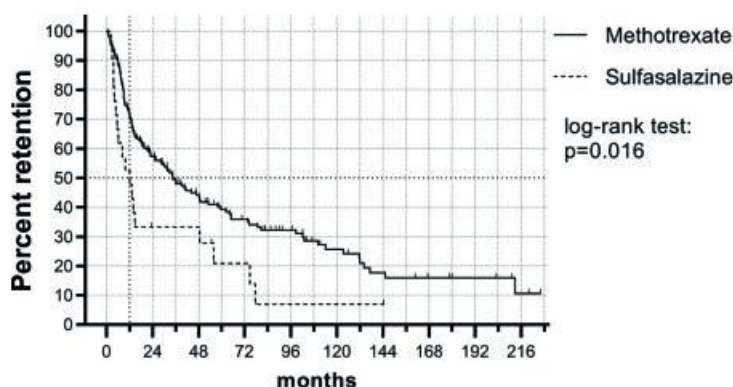
Retencja leku (*duration of use / drug retention*⁴)

Ogółem u 132 pacjentów (71%) nie udało się zastosować leczenia pierwszego rzutu w okresie obserwacji, natomiast u 55 pacjentów (29%) przeprowadzono obserwację ocenianą. Wykazano duży spadek retencji leku wkrótce po rozpoczęciu leczenia. W całej badanej populacji mediana retencji leku w monoterapii wyniosła 31,8 miesiąca (95% CI 18,9; 44,6; IQR 9,04–110). Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia 70% pacjentów nadal stosowało csDMARD pierwszego rzutu w monoterapii.

Następnie porównano csDMARD, wykluczając LEF z dalszej analizy ze względu na małą liczbę przyjmujących ten lek pacjentów. MTX charakteryzował się istotnie wyższą retencją leku w porównaniu z SSZ ($P = 0,016$). W przypadku MTX mediana retencji leku wyniosła 34,5 miesiąca (95% CI 22,2; 46,8; IQR 9,60–123). W przypadku SSZ mediana retencji leku wyniosła 12,0 miesięcy (95% CI 4,32; 19,8; IQR 4,80–55,7). Po 12 miesiącach 72% pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie MTX, nadal stosowało MTX w monoterapii, podczas gdy 52% pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie SSZ, nadal stosowało SSZ w monoterapii. Na podstawie jednozmiennego modelu regresji Coxa stwierdzono, że rozpoczęte leczenie DMARD było istotnie powiązane z retencją DMARD, przy czym u pacjentów, którym rozpoczęto leczenie MTX, retencja była lepsza w porównaniu z pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie SSZ (współczynnik ryzyka (HR) 0,545 (95% CI 0,330; 0,899), $p = 0,017$). Ponadto starszy wiek zwiększał retencję csDMARD w monoterapii (HR 0,985 na roczny wzrost wieku (95% CI 0,971; 0,998), $p = 0,026$). Po włączeniu wieku i csDMARD rozpoczętego do wielozmiennego modelu regresji Coxa stwierdzono nieistotną tendencję dotyczącą dłuższej retencji w leku w grupie MTX (HR 0,630 (CI 0,372; 1,069), $P = 0,087$) i starszych pacjentów (w przeliczeniu na wiek zwiększony HR 0,988 (CI 0,974, 1,002), $P = 0,095$). Następnie przeszukano potencjalne czynniki predykcyjne retencji leku w wielozmiennym modelu Coxa: ostateczny model obejmował inicjację csDMARD i wiek jako jedyne czynniki predykcyjne retencji leku (taki sam HR jak powyżej).

Główną przyczyną zaprzestania leczenia csDMARD w monoterapii była nieskuteczność leczenia (52%). W przypadku niepowodzenia pacjenci leczeni MTX byli częściej leczeni biologicznymi DMARD w porównaniu z SSZ ($p < 0,05$).

Wykres Kaplana-Meiera przedstawia wskaźnik retencji leku MTX lub SSZ w monoterapii przepisywanych jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ŁZS nieleczonych wcześniej DMARD. MTX wykazał istotnie większą retencję leku w porównaniu z SSZ.



Rysunek 1. Retencja leków csDMARD w monoterapii w ŁZS

Remisja wystąpiła u 11 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie MTX i u 2 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie SSZ. Analiza retencji pozostała podobna, gdy przypadki remisji zostały wykluczone lub uznane za oceniane. Najważniejszymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości żołądkowo-jelitowe (32%) i ogólne złe samopoczucie (24%). Pacjenci leczeni MTX zgłaszali więcej działań niepożądanych niż pacjenci leczeni SSZ. W momencie niepowodzenia monoterapii csDMARD pacjenci, u których leczenie nie powiodło się z powodu nieskuteczności, mieli bardziej aktywną chorobę niż pacjenci, u których leczenie nie powiodło się z innych powodów.

Wnioski autorów

MTX przewyższa SSZ jako csDMARD pierwszego rzutu u pacjentów z ŁZS, wcześniej nieleczonych DMARD, pod względem retencji leku w codziennej praktyce klinicznej. Przyszłe badania prospektywne powinny dokładniej wyjaśnić skuteczność csDMARD jako leczenia pierwszego rzutu w leczeniu ŁZS.

⁴ Komentarz analityków Agencji: zapis oryginalny

3.1.4. Podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu

W przeglądzie Hongsheng 2021 systematycznie oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo różnych leków stosowanych w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w tym sulfasalazyny, etanerceptu, Yisaipu i talidomidu. Yisaipu w połączeniu z talidomidem okazał się najskuteczniejszą opcją, a następnie Yisaipu w połączeniu z sulfasalazyną. Sulfasalazyna w monoterapii miała ogólny wskaźnik skuteczności wynoszący 0,2%, co jest najniższym spośród ocenianych terapii. Częstość występowania działań niepożądanych sulfasalazyny oceniano na 84,8%, co jest wartością wysoką w porównaniu z innymi metodami leczenia. Podsumowując, sulfasalazyna może stanowić część skutecznego schematu leczenia ZZSK, nie jest jednak najskuteczniejszą opcją, gdy jest stosowana w monoterapii.

W badaniu Deshpande 2023 oceniano skuteczność terapii sulfasalazyną u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Wykazano średnie zmniejszenie wyniku ASDAS o 24% ($p=0,002$), BASDAI o 40,08% ($p=0,001$) oraz redukcję wyniku BASFI o 39,54% ($p=0,01$). Podsumowując, sulfasalazyna ze względu na uzasadnioną krótkoterminową skuteczność, dobrą tolerancję, opłacalność i niską częstość występowania działań niepożądanych może być rozważana jako alternatywna terapia dla pacjentów z ZZSK, w szczególności przy braku dostępności leków biologicznych, w tym w krajach rozwijających się.

Celem badania Ganapati 2021 była ocena skuteczności terapii skojarzonej metotreksatem (MTX) i sulfasalazyną (SSZ) u pacjentów z osiową spondyloartropatią z obwodowym zapaleniem stawów i bez. Odpowiedź ASAS20 po 3 miesiącach uzyskano u 53,4% i u 66,6% pacjentów odpowiednio w grupach 1 i 2 ($p=0,2$); po 6 miesiącach wyniosły odpowiednio 59,2% i 63,6% ($p = 0,6$). Stosując BASDAI ≥ 4 do zdefiniowania aktywnej choroby, zaobserwowano również 34% zmniejszenie zapotrzebowania na produkty biologiczne. Podsumowując, 6-miesięczne leczenie skojarzeniem metotreksatu i sulfasalazyny jest równie skuteczne u pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią z obwodowym zapaleniem stawów lub bez. Świadczy o tym poprawa wskaźników odpowiedzi ASAS20, zmniejszone stosowanie NLPZ i mniejsza liczba pacjentów przechodzących na leki biologiczne.

Celem badania Jacobs 2021 była ocena retencji leku i czynników predykcyjnych retencji u pacjentów z ŁZS otrzymujących monoterapię pierwszego rzutu csDMARD. Ogólna mediana czasu retencji wyniosła 31,8 miesiąca. – w grupie przyjmujących MTX wykazano istotnie wyższą retencję (34,5 miesiąca) w porównaniu do SSZ (12,0 miesiąca). Podsumowując, MTX przewyższa sulfasalazynę pod względem retencji leku jako lek pierwszego rzutu csDMARD u pacjentów z ŁZS nieleczonych wcześniej DMARD.

W żadnej z publikacji nie przedstawiono informacji dotyczącej dawkowania sulfasalazyny.

4. Źródła

Badania pierwotne	
Hongsheng 2021	Jia Hongsheng, Li Xianlin, Cai Lei, Zhang Chongfeng, Chen Zuchuang, Zhang Ye. Network meta-analysis of different drugs for the treatment of ankylosing spondylitis[J]. <i>Chinese Journal of Tissue Engineering Research</i> , 2021, 25(33): 5404-5412.
Deshpande 2023	Deshpande, G., Sonawale, A., Mulkalwar, A., Jain, H., & Goyal, A. (2023). Short-Term Efficacy and Adverse Effects of Sulfasalazine in the Management of Axial Spondyloarthritis. <i>Cureus</i> , 15(12).
Ganapati 2021	Ganapati, A., Gowri, M., Antonisamy, B., & Danda, D. (2021). Combination of methotrexate and sulfasalazine is an efficacious option for axial spondyloarthritis in a resource-limited, real-world clinical setting: a prospective cohort study. <i>Clinical Rheumatology</i> , 40, 1871-1879.
Jacobs 2021	Jacobs, M. E., Pouw, J. N., Welsing, P., Radstake, T. R., & Leijten, E. F. (2021). First-line csDMARD monotherapy drug retention in psoriatic arthritis: methotrexate outperforms sulfasalazine. <i>Rheumatology</i> , 60(2), 780-784.
Rekomendacje kliniczne	
ACR SSA SRTN 2019	Ward, M. M., Deodhar, A., Gensler, L. S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M. A., ... & Caplan, L. (2019). 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. <i>Arthritis & rheumatology</i> , 71(10), 1599-1613.
ACR-AF-JIA-2019	Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., ... & Reston, J. (2019). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. <i>Arthritis & Rheumatology</i> , 71(6), 846-863.
AIGO SIED SIGE 2022	Zingone, F., Maimaris, S., Auricchio, R., Caio, G. P. I., Carroccio, A., Elli, L., ... & Biagi, F. (2022). Guidelines of the Italian societies of gastroenterology on the diagnosis and management of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. <i>Digestive and Liver Disease</i> , 54(10), 1304-1319.
BSR 2021	Price, E., Allen, A., Rauz, S., Tappuni, A., Sutcliffe, N., Bombardieri, M., ... & Bowman, S. (2021). The management of Sjögren's syndrome: British Society for Rheumatology guideline scope. <i>Rheumatology</i> , 60(5), 2122-2127.
EADV 2020	Joly, P., Horvath, B., Patsatsi, A., Uzun, S. O. N. E. R., Bech, R., Beisert, S., ... & Schmidt, E. (2020). Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 34(9), 1900-1913.
Eular 2019 Sjogren	Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., ... & Mariette, X. (2020). EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 79(1), 3-18.
EULAR 2020	Gossec, L., Baraliakos, X., Kerschbaumer, A., de Wit, M., McInnes, I., Dougados, M., ... & Smolen, J. S. (2020). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 79(6), 700-712.
EULAR 2023 ŁZS	Gossec, L., Kerschbaumer, A., Ferreira, R. J., Aletaha, D., Baraliakos, X., Bertheussen, H., ... & Smolen, J. S. (2024). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 83(6), 706-719.
FICM 2019	Jäger, U., Barcellini, W., Broome, C. M., Gertz, M. A., Hill, A., Hill, Q. A., ... & Berentsen, S. (2020). Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. <i>Blood reviews</i> , 41, 100648.
KLRwP PTD 2019	Fabian, W., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., KLRwP, Z. D. Z., & PTD, Z. D. Z. (2019). Zasady postępowania w cukrzycy. Zalecenia dla lekarzy POZ—2019 rok Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zalecane przez konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej iw dziedzinie diabetologii. In <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> (Vol. 13, No. 2, pp. 45-94).
Leonhard 2019	Leonhard, S. E., Mandarakas, M. R., Gondim, F. A., Bateman, K., Ferreira, M. L., Cornblath, D. R., ... & Jacobs, B. C. (2019). Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. <i>Nature Reviews Neurology</i> , 15(11), 671-683.
Narayanaswami 2020	Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., ... & Verschuuren, J. (2021). International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. <i>Neurology</i> , 96(3), 114-122.

- NHS Buckinghamshire Healthcare 2020** 798FM.3 SULFASALAZINE FOR USE IN RHEUMATOLOGY AND GASTROENTEROLOGY Shared Care Protocol, https://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/Guideline_798FM.pdf (dostęp 30.07.2024)
- NHS Basingstoke 2020** Shared Care Guideline for Sulfasalazine (GP Summary), https://gp-portal.westhampshireccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/12/Sulfasalazine-SCG-GP-Summary_July-2020_final-1.pdf (dostęp 30.07.2024)
- NHS Wye_Valley 2019** Department of Rheumatology Updated guidelines for the prescription and monitoring of non-biologic DMARDs, <https://www.wyevalley.nhs.uk/media/533605/dmard-guidelines-v5-feb-2019-final.pdf> (dostęp 30.07.2024)
- PTDiab 2024** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2024> (dostęp 30.07.2024)
- PTN SM 2019** Zakrzewska-Pniewska, B., Adamczyk-Sowa, M., Broła, W., Kalinowska, A., Kułakowska, A., Losy, J., ... & Bartosik-Psujek, H. (2019). Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 15(4), 191-217.
- SHARE 2021** Foeldvari, I., Culpo, R., Sperotto, F., Anton, J., Avcin, T., Baidam, E., ... & Zulian, F. (2021). Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology*, 60(4), 1651-1658.

Pozostałe publikacje

- Raport nr OT.4221.35.2021** Sulfasalazyna we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_42_248_06092021_o_132_sulfasalazinum_off-label_cykl_zacz.pdf) (dostęp 23.07.2024)
- Raport nr OT.4321.27.2018** Sulfasalazyna we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/RPT/OT.4321.27.2018_Cykl_Off_label_sulfasalazinum_13.12.2018.pdf) (dostęp 30.07.2024)

5. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r⁵.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
12.1. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego								
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990864423	45,09	47,80	58,17	56,18	ryczałt	5,19
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990864416	22,68	24,04	31,15	28,09	ryczałt	6,26
Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	05909990283323	47,30	50,14	60,51	56,18	ryczałt	7,53
Sulfasalazyn EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	05909990283316	23,65	25,07	32,18	28,09	ryczałt	7,29
Sulfasalazyn Krka, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990283217	22,68	24,04	31,15	28,09	ryczałt	6,26

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 22.07.20214 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma)) OR (Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis)) OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or addison disease)) OR (Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis, Autoimmune))) OR ((autoimmune) AND (disease or diseases))) AND (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine))	444
#2	(((((Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary OR Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma)) OR (Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis)) OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or addison disease)) OR (Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis, Autoimmune))) OR ((autoimmune) AND (disease or diseases))) AND (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine)) Filters: from 2021-2024	70

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 22.07.20214 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis))) AND (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine)))	863
#2	((((psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis))) AND (((sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine)) OR (Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine))) Filters: from 2021-2024	91

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp salazosulfapyridine/	35 717

⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp 22.07.2024]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine).ab,kw,ti.	5 106
#3	1 or 2	37 100
#4	exp autoimmune disease/	1 374 359
#5	autoimmune diseases.ab,kw,ti.	137 977
#6	(Lupus Erythematosus or Autoimmune Hepatitis or Liver Cirrhosis Biliary or Sjogren's Syndrome or Anti-Glomerular Basement Membrane Disease or Albinism or Pemphigus or Dermatomyositis or Scleroderma or Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or multiple sclerosis or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or autoimmune anemia or addison disease or Diabetes Mellitus or Graves Disease or Thyroiditis).ab,kw,ti.	1 530 494
#7	4 or 5 or 6	2 497 788
#8	3 and 7	15 749
#9	8 and 2018:2022.(sa_year).	796

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp salazosulfapyridine/	35 717
#2	(sulfasalazine or Salazopyrin or Sulfasalazin or Sulphasalazine or Salicylazosulfapyridine or Salazosulfapyridine).ab,kw,ti.	5 106
#3	1 or 2	37 100
#4	(psoriatic arthritis or reactive arthritis or juvenile idiopathic arthritis or ankylosing spondylitis).ab,kw,ti.	120 247
#5	3 and 4	4 374
#6	5 and 2018:2022.(sa_year).	225

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw	418
#2	(Salazosulfapyridine):ti,ab,kw	259
#3	1 or 2	651
#4	(autoimmune diseases):ti,ab,kw	2 714
#5	(Lupus Erythematosus):ti,ab,kw OR (Autoimmune Hepatitis):ti,ab,kw OR (Liver Cirrhosis Biliary):ti,ab,kw OR (Sjogren's Syndrome):ti,ab,kw OR (Anti-Glomerular Basement Membrane Disease):ti,ab,kw	5 878
#6	(Albinism):ti,ab,kw OR (Pemphigus):ti,ab,kw OR (Dermatomyositis):ti,ab,kw OR (Scleroderma):ti,ab,kw OR (Myasthenia Gravis):ti,ab,kw	3 141
#7	(Guillain-Barre Syndrome):ti,ab,kw OR (multiple sclerosis):ti,ab,kw OR (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura):ti,ab,kw OR (autoimmune anemia):ti,ab,kw OR (addison disease or):ti,ab,kw	14 714
#8	(Diabetes Mellitus):ti,ab,kw OR (Graves Disease):ti,ab,kw OR (Thyroiditis):ti,ab,kw	86 567
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	109 378
#10	#3 and #9	19
#11	#10 custom year range: from 2021	0

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sulfasalazine):ti,ab,kw OR (Salazopyrin):ti,ab,kw OR (Sulfasalazin):ti,ab,kw OR (Sulphasalazine):ti,ab,kw OR (Salicylazosulfapyridine):ti,ab,kw	418
#2	(Salazosulfapyridine):ti,ab,kw	259

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	1 or 2	651
#4	(psoriatic arthritis):ti,ab,kw OR (reactive arthritis):ti,ab,kw OR (juvenile idiopathic arthritis):ti,ab,kw OR (ankylosing spondylitis) :ti,ab,kw	8 231
#5	#3 and #4	363
#6	#5 custom year range: from 2021	0