



Azatiopryna

we wskazaniach:

**nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu
autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia;
nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym –
u dzieci do 18 roku życia;
zapalenie naczyń inne niż o podłożu
autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia**

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

Nr: OT.422.1.34.2024

(aneks do opracowania nr OT.4321.14.2021)

Data ukończenia: 28.08.2024 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., 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

5-ASA	Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego
AAV	Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis</i>)
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APPSPGHAN	ang. <i>the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i>
ASC	Ostre, ciężkie zapalenie jelita grubego (ang. <i>Acute Severe Colitis</i>)
AZA	Azatiopryna
CD	Cena detaliczna
CD	Choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. <i>Crohn disease</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPT	ang. <i>consensus treatment plans</i>
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ECCO	ang. <i>European Crohn’s and Colitis Organisation</i>
ECPR	ang. <i>The Egyptian College of Pediatric Rheumatology</i>
ESPGHAN	ang. <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
GCA	Olbryziokomórkowe zapalenie tętnic (ang. <i>giant cell arteritis</i>)
GEDIIB	ang. <i>Brazilian Organization for Crohn’s disease and colitis</i>
HA	Hiperamylazemia
HL	Hiperlipazemia
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
IBD	Choroba zapalna jelit (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IgAV	Zapalenie naczyń związane z IgA, dawniej choroba Schönleina-Henocha (ang. <i>IgA Vasculitis</i>)
INFα	Interferon alfa
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OCEBM	ang. <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i>
PAN	Guzkowate zapalenie tętnic (łac. <i>Polyarteritis nodosa</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIBDCS	ang. <i>Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study</i>
SNFMI	fr. <i>Société Nationale Française de Médecine Interne</i>
TAK	Choroba Takayasu (ang. <i>Takayasu’s arteritis</i>)

TNF-α	Czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
TRIP	Turning Research into Practice
UC	Wrzodziejące zapalenie jelita ang. <i>ulcerative colitis</i>
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UKKA	ang. <i>UK Kidney Association</i>
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
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)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Rekomendacje kliniczne	8
4. Wskazanie dowodów naukowych	13
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	13
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	14
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	18
5. Źródła.....	19
6. Załączniki.....	20
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	20
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji	20
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

06.02.2024
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

azathioprinum – nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) 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:

- azathioprinum
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.14.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 138/2021 (z dnia 4 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azathioprinum były oceniane w ww. wskazaniach czterokrotnie, tj. w latach 2013, 2016, 2018 i 2021.

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach nefropatia IgA, nefropatia toczniowa i zapalenie naczyń – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada Przejrzystości zaopiniowała negatywnie finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniu płamica Henocha-Schoenleina. W 2016 roku pozytywna opinia Rady Przejrzystości została podtrzymana dla produktów zawierających azathioprinum we wskazaniach: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia.

W 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia. W 2021 roku RP podtrzymała opinię w brzmieniu analogicznym jak w 2018.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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

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

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 06.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

Przeszukano następujące źródła:

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

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (http://www.dynamed.com);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej; Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci; Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; Polskie Towarzystwo Pediatriczne; Polskie Towarzystwo Angiologiczne).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym (inflammatory bowel disease, pediatric bowel disease), nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym (IgA nephropathy, pediatric IgA nephropathy, IgA nephropathy other than autoimmune), oraz zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym (vasculitis, pediatric vasculitis, vasculitis other than autoimmune).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji międzynarodowych i lokalnych przedstawionych w poniższych tabelach.

Tabela 1 Przegląd wytycznych dot. zastosowania azatiopryny w nieswoistym zapaleniu jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 r.ż.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>APPSPGHAN 2022 (Azja)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • We wrzodziejącym zapaleniu jelita (UC, ang. <i>ulcerative colitis</i>) w utrzymaniu remisji rekomenduje się monoterapię 5-ASA u dzieci z początkową łagodną postacią choroby. U dzieci, które mają częste nawroty podczas stosowania 5-ASA, lub które są zależne od kortykosteroidów, zaleca się stosowanie azatiopryny jako terapię podtrzymującą. <p><u>Immunomodulatory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatiopryna (AZA) jest polecana jako lek pierwszej linii w terapii podtrzymującej w chorobie Leśniowskiego-Crohna (CD, ang. <i>Crohn disease</i>) i UC. • Podczas terapii azatiopryną jeżeli nie ma możliwości zbadania genu <i>NUDT15</i> i/lub aktywności enzymu <i>TPMT</i>, rekomenduje się początkowo monitorowanie raz w tygodniu enzymów wątrobowych oraz morfologii krwi. Gdy dawka AZA jest już w granicach docelowej ilości, rekomenduje się dalsze monitorowanie ww. wartości przynajmniej raz na trzy miesiące. Regularne badanie morfologii i aktywności enzymów wątrobowych jest obowiązkowe nawet jeśli były przeprowadzone badania genu <i>NUDT15</i> i aktywności enzymu <i>TPMT</i>. • Zaleca się aby terapię azatiopryną zacząć od dawki 0,5-1 mg/kg/dzień stopniowo podnosząc do dawki docelowej 2-2,5 mg/kg/dzień. W pierwszym i drugim tygodniu zaleca się monitorowanie parametrów krwi. • W przypadku złych wyników morfologii (ilość neutrofilii $<1.0 \times 10^9/L$, ilość limfocytów $\leq 0,5 \times 10^9/L$ lub aminotransferaza alaninowa powyżej dwukrotności górnego zakresu dla danego wieku), powinno się rozważyć odstawienie lub redukcję dawki azatiopryny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">GEDIIB 2022 (Brazylia)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Chrona aktywna o niskim ryzyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja remisji: Organizacja nie zaleca stosowania tiopuryn w monoterapii do wywołania remisji choroby u dzieci i nastolatków z aktywną CD o niskim ryzyku. Zgodność: 100%. • Podtrzymanie remisji: Zalecane jest użycie tiopuryn (azatiopryny lub 6-merkaptopuryny) lub metotreksatu (MTX) do utrzymania remisji choroby u dzieci i młodzieży z aktywną CD o niskim ryzyku. Zgodność: 100%. <p><u>Choroba Leśniowskiego-Chrona aktywna o wysokim ryzyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja remisji: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiopuryny nie są rekomendowane w monoterapii w celu uzyskania remisji aktywnej CD z wysokim ryzykiem u dzieci. Zgodność: 100%. ○ U nowo zdiagnozowanych przypadków z grupy pacjentów pediatrycznych bez historii leczenia, leczenie pierwszej linii stosujące inifiximab połączony z azatiopryną może być efektywniejszy niż typowe leczenie połączone z azatiopryną w osiągnięciu szybkich klinicznych remisji. Zgodność: 100%. <p><u>Ostre, ciężkie zapalenie jelita grubego <i>Acute Severe Colitis (ASC)</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie remisji po ASC: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeżeli choroba jest w stanie chronicznie aktywnej, pacjent miał 2-3 rzuty w ciągu roku lub gdy pacjent podczas stosowania 5-ASA dostał rzutu ASC, rekomenduje się dodanie tiopuryn (np. azatiopryny 2-2,5 mg/kg raz dziennie) po wyleczeniu rzutu (jeżeli była dobra odpowiedź na leczenie sterydami), jako terapię podtrzymującą. Zgodność: 100%. ○ Zaleca się odstawienie cyklosporyny lub takrolimusu (jeżeli zostały wprowadzone w trakcie leczenia ASC) i jako terapii pomostowej zastosowanie tiopuryn lub innych leków podtrzymujących w celu ograniczenia działań niepożądanych. Zgodność: 83,3%.
<p style="text-align: center;">ECCO/ESPGHAN 2021 (Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>W poniższych rekomendacjach użyte poziomy dowodów są zgodne z Oxford Centre for EBM.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których nastąpiła remisja, tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) mogą być stosowane w celu utrzymania remisji. Poziom dowodów: 3. Zgodność: 88%. <ul style="list-style-type: none"> ○ Czas do osiągnięcia maksymalnej efektywności tiopuryn może wynosić od 8 do 16 tygodni. ○ Rekomendowana dawka azatiopryny wynosi 2,0-2,5 mg/kg. ○ Pełną dawkę tiopuryn można przepisać od początku, bez konieczności stopniowego zwiększania dawki. ○ Jeżeli podczas leczenia tiopurynami pojawią się podniesione poziomy transaminaz, leczenie powinno zostać przerwane aż do momentu powrotu do normalnego zakresu. ○ Jeżeli pacjent podczas leczenia azatiopryną odczuwa nudności albo wymiotuje, można podzielić pojedynczą dawkę dzienną na dwie, zamienić na 6-merkaptoputynę lub zastosować niskie dawki tiopuryn razem z allopurynolem.

Tabela 2 Przegląd wytycznych dot. zastosowania azatiopryny w nefropatii IgA innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 r.ż.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">UKKA 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zapalenia nerek IgAV potwierdzonego histologicznie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja sugeruje użycie leków takich jak azatiopryna, inhibitory kalcyneuryny, cyklofosfamid, myklofenolan mofetylu, lub kombinacji tych leków z kortykosterydami w zależności od klinicznych i histopatologicznych wyników, u dzieci i młodych osób z zapaleniem nerek IgAV. Ocena: 2B. <p>Według wytycznych organizacji nt. rekomendacji:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych					
	<ul style="list-style-type: none"> Ocena rekomendacji 2 oznacza, że jest to słaba rekomendacja, gdzie stosunek korzyści do ryzyka jest bardzo niski lub jest niepewny. Ogólna skala składa się tylko z dwóch poziomów. 1 – silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja. Ocena jakości dowodów składa się z czterech poziomów (A-D). Poziom B oznacza, że dowody są umiarkowanej jakości, pochodzące z badań randomizowanych, które cechowały się poważnymi błędami m.in. w prowadzeniu badania, niespójnością itp. lub pochodziły z badań innych niż RCT o szczególnej wartości. 					
ECPR 2021 (Egipt)	Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.					
	Rekomendacje:					
	Ocena rekomendacji została przygotowana za pomocą metody delfickiej na skali od 1 do 9.					
	Tabela poniżej przedstawia sposób oceniania rekomendacji					
	Poziom dowodów					
	1	Przegląd systematyczny wszystkich znaczących randomizowanych badań klinicznych lub n-na-1 prób.				
	2	Badanie randomizowane lub obserwacyjne z dużym efektem.				
	3	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/follow-up (obserwacyjne).				
	4	Seria przypadków, badanie case-control lub historyczne badanie kontrolowane.				
	5	Dowód oparty o mechanizm działania (opinia eksperta na podstawie fizjologii, badań na zwierzętach lub laboratoryjnych).				
Poziom rekomendacji						
A	Zgodne z badaniami z poziomu 1.					
B	Zgodne z badaniami 2 lub 3 poziomu lub ekstrapolowane z badań 1 poziomu.					
C	Zgodne z badaniami 4 poziomu lub ekstrapolowane z 2 i 3 poziomu.					
D	Zgodne z badaniami 5 poziomu lub trudnymi do oceny, niespójne lub niejednoznaczne z badaniami z któregośkolwiek poziomu					
W poniższej tabeli znajdują się zalecenia dotyczące stosowania azatiopryny leczeniu poszczególnych objawów związanych z zapaleniem naczyń z IgA.						
Dolegliwość	Stwierdzenie	Poziom dowodów	Poziom rekomendacji	Średnia ocena + SD	% zgodności	
Choroba skóry	Azatioprynę można stosować u pacjentów opornych na terapię sterydową. W nawracających przypadkach leczenie sterydami można rozpocząć od leczenia początkowego; jeśli nie ma poprawy, można rozważyć mykofenolan mofetylu, alternatywnie można zastosować azatioprynę lub kolchicynę.	4	D	8,52 + 0,69	-	
Leczenie przewlekłego	Druga linia: azatiopryna,	4	D	8,48 + 0,98	100	

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych					
	zapalenia nerek IgAV u dzieci: łagodne zapalenie nerek	mykofenolan mofetylu, pulsacyjnie metyloprednizolon (w opornych i niereagujących przypadkach)				
	Leczenie przewlekłego zapalenia nerek IgAV u dzieci: umiarkowane zapalenie nerek	Druga linia (można dodać do pierwszej linii leczenia): azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid dożylnie	4	D	8,56 + 0,69	100
	Leczenie przewlekłego zapalenia nerek IgAV u dzieci: ciężkie zapalenie nerek	Druga linia: azatiopryna lub mykofenolan mofetylu + terapia sterydowa.	4	D	8,68 + 0,54	100

Tabela 3 Przegląd wytycznych dot. zastosowania azatiopryny w zapaleniu naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 r.ż.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
SNFMI 2023 (Francja)	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zapalenie błony naczyniowej oka (łac. <i>Uveitis</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie przy pomocy leków immunomodulujących/immunosupresantów powinno być włączone przy pierwszym epizodzie zapalenia naczyń oka w przebiegu choroby Behçeta, w tym m.in. leczenie azatiopryną w dawce 2-2,5 mg/kg/dzień (maksymalna dzienna dawka 200 mg). Efekty leczenia immunomodulującego (zwykle MTX, azatiopryna, MMF, cyklosporyna, lub INFα) powinny być oceniane rutynowo w przebiegu chronicznego nieinfekcyjnego zapalenia naczyń oka. W przypadku niesatysfakcjonujących wyników po 3 miesiącach lub więcej, należy poszukać problemów z przestrzeganiem zaleceń i/lub ponownie ocenić etiologię zaburzenia.
ACR 2022 (USA)	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis, AAV</i>)</u></p> <p>Rekomendacje organizacji są przedstawione w ramach planów leczenia (CPT ang. <i>consensus treatment plans</i>).</p> <p>CPT w remisji-utrzymaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> AZA lub MTX jest zalecany jako pierwsza linia w utrzymaniu remisji, chociaż AZA jest preferowana, gdy występują dodatkowe problemy nerkowe. AZA może wykazywać trochę lepszą skuteczność i profil bezpieczeństwa niż MTX w podtrzymaniu. Zgodność: 100%. Zalecana dawka azatiopryny wynosi 2-3 mg/kg na dzień, doustnie. Maksymalna dawka 200 mg.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ACR 2021a (USA)	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, ang. <i>giant cell arteritis</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z GCA z aktywnym zapaleniem pozaczaszkowych wielkich naczyń krwionośnych, organizacja warunkowo zaleca leczenie połączone doustnych kortykosteroidów z immunosupresantami niesteroidowymi w porównaniu do samych doustnych kortykosteroidów. Poziom dowodów: bardzo niski do niski. • U pacjentów z GCA, którzy doświadczają nawrotów choroby podczas leczenia średnimi do wysokich dawek glukokortykosteroidów, warunkowo zaleca się dodanie niesteroidowego leku immunosupresyjnego. Poziom dowodów: brak (zalecenie zostało stworzone po etapie wyszukiwania literatury i zostało oparte na opiniach ekspertów). <p><u>Choroba Takayasu (TAK, ang. <i>Takayasu's arteritis</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Towarzystwo warunkowo rekomenduje zastosowanie terapii łączonej niesteroidowych immunosupresantów (w tym azatiopryny) z glukokortykosteroidami, niż samych glukokortykosteroidów w aktywnej postaci choroby Takayasu. Poziom dowodów: niski. • U pacjentów z aktywną postacią TAK, organizacja warunkowo rekomenduje zastosowanie innych niesteroidowych immunosupresantów zamiast tocilizumabu w początkowej fazie leczenia. Poziom dowodów: bardzo niski do niski.
ACR 2021b (USA)	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Guzkowate zapalenie tętnic (PAN, łac. <i>Polyarteritis nodosa</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja warunkowo rekomenduje: u pacjentów z nowo zdiagnozowanym, ciężkim guzkowatym zapaleniem tętnic, którzy źle tolerują leczenie cyklofosfamidem, zastosowanie terapii łączonej składającej się z innych niesteroidowych immunosupresantów (w tym azatiopryna) razem z glukokortykosteroidami zamiast samych glukokortykosteroidów. Poziom dowodów: bardzo niski. • U pacjentów z nowo zdiagnozowanym, aktywnym i nieciężkim przebiegiem PAN, organizacja warunkowo rekomenduje zastosowanie terapii łączonej składającej się z niesteroidowych immunosupresantów (w tym azatiopryna) razem z glukokortykosteroidami zamiast samych glukokortykosteroidów. Poziom dowodów: bardzo niski. • Towarzystwo warunkowo zaleca zaprzestanie stosowania niesteroidowych immunosupresantów w terapii remisji PAN po 18 miesiącach. Poziom dowodów: bardzo niski. • W terapii podtrzymującej PAN (remisji choroby) u pacjentów stosujących cyklofosamid, organizacja warunkowo zaleca zmianę leku na inny niesteroidowy lek immunosupresyjny (w tym azatioprynę). Poziom dowodów: bardzo niski.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azathioprinum w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.08.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2021, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.14.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci do 18 r.ż. ze zdiagnozowanym: <ul style="list-style-type: none"> • nieswoistym zapaleniem jelit innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym; • zapaleniem naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym; • nefropatią IgA inną niż o podłożu autoimmunizacyjnym. 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Azathioprinum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono badania pierwotne, dotyczące leczenia chorób zapalnych jelit wśród populacji pediatrycznej:

- 1 jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Losa 2024, oceniające częstość występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków (w tym azatiopryny) u dzieci z chorobą zapalną jelit;
- 1 polskie wielośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Daniluk 2023, określające częstość oraz rodzaj i przyczyny występowania zapalenia trzustki u leczonych dzieci z IBD, w tym występowania polekowego zapalenia trzustki związanego z przyjmowaniem azatiopryny;
- 1 jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Jagt 2022, oceniające częstość występowania zdarzeń niepożądanych wywołanych przez tiopurynę (głównie przez azatioprynę), skutkujących przerwaniem terapii w populacji pediatrycznej z chorobą zapalną jelit;
- 1 retrospektywna analiza wyników narodowego kohortowego badania prospektywnego (SIBDCS) Salzmann 2022, dotycząca bezpieczeństwa azatiopryny w leczeniu dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy oraz z niesklasyfikowaną chorobą zapalną jelit;
- 1 wielośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Lerchova 2022, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przy zastosowaniu wykorzystaniem azatiopryny (analiza skuteczności opierała się na określeniu ryzyka nawrotu objawów choroby po ukończeniu leczenia).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Losa 2024 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Ocena częstości występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leków na próbie pacjentów pediatrycznych z chorobą zapalną jelit (IBD). Typ badania: Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne. Populacja: Pacjenci pediatryczni z klinicznie rozpoznaną chorobą zapalną jelit (IBD) (N=99): 69 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, 21 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz 9 z niesklasyfikowaną IBD, objęci opieką szpitalną w okresie od 04.2010 do 04.2022. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 13 lat (IQR: 11-15 lat). Interwencja: Leczenie IBD poprzez żywienie dojelitowe, sterydy, (mesalamina i sulfasalazyna), immunomodulatory (azatiopryna), i/lub leki biologiczne (infliksimab, adalimumab, wedolizumab i ustekinumab). Większości pacjentów stosowało immunomodulatory (n=75, 75,8%) i żywienie dojelitowe (n=61, 61,6%). Ponadto, 58 pacjentów otrzymywało co najmniej 1 lek biologiczny (n=58).</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki: Wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania, u 16 zgłoszono działania niepożądane, przy czym u 12 było związanych ze stosowaniem azatiopryny. Do działań niepożądanych należało: zapalenie wątroby, w tym cholestatyczne zapalenie wątroby (n=4, 25,0%); zapalenie trzustki (n=4, 25,0%), mielosupresja (n=2, 12,5%), nietolerancja żołądkowo-jelitowa (n=1, 6,3%) oraz nefrotoksyczność (n=1, 6,3%). U 5 pacjentów, u których zgłoszono działanie niepożądane, początkowo zmniejszono dawkę leku, ostatecznie natomiast konieczne było odstawienie azatiopryny. Wnioski autorów: Immunomodulatory były najczęściej przepisywaną grupą leków w IBD u dzieci, a azatiopryna była odpowiedzialna za największą liczbę działań niepożądanych (pomimo, że aktywność TPMT była oceniana u wszystkich pacjentów). Wyniki badania wskazują, że działania niepożądane są rzadkie w populacji pediatrycznej z IBD i że większość z nich jest łagodna i przejściowa.
<p>Daniluk 2023 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: ocena częstości oraz rodzaju i przyczyn występowania zapalenia trzustki u dzieci z chorobą zapalną jelit (IBD), w tym bezobjawowej hiperlipidemii (HL) lub hiperamylazemii (HA). Typ badania: Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne. Populacja: Pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowaną w latach 2014-2021 chorobą zapalną jelit (IBD), u których stwierdzono pierwszy epizod choroby trzustki (176 spośród 1 538 dzieci), objęci opieką szpitalną w okresie od 04.2010 do 04.2022. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 14 lat.</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki: W badaniu wskazano, że AZA była najczęściej odpowiedzialna za wystąpienie epizodu choroby trzustki (n/N=41/82): u 34 pacjentów AZA wywołała ostre zapalenie trzustki, podczas gdy u 7 pacjentów stwierdzono HA/HL. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia AZA do pojawienia się objawów ostrego zapalenia trzustki wynosiła 14 dni. Zastąpienie AZA merkaptopuryną doprowadziło do ustąpienia objawów u 5 z 8 pacjentów. Ustąpienie objawów ostrego zapalenia trzustki zaobserwowano także po zaprzestaniu stosowania AZA w ciągu 1-10

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>Interwencja: Leczenie IBD podczas epizodu zapalenia trzustki, przy zastosowaniu: sterydów, azatyropiny, mesalazyny, cyklosporyny, metotreksatu lub inhibitorów TNF-α. AZA stosowana była u 46,6% pacjentów (n=82).</p>		<p>dni, podczas gdy poziom lipazy unormował się po 1-115 dniach, a amylazy – po 1-65 dniach.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wnioski autorów: należy prowadzić rutynowe monitorowanie enzymów trzustkowych u pacjentów z IBD, zwłaszcza po rozpoczęciu leczenia AZA. Obecność przejściowego HA/HL w IBD, szczególnie w fazie zaostrzenia, niekoniecznie wskazuje na patologię trzustki. Potrzebne są dalsze długoterminowe badania nad funkcją trzustki u dzieci ze zdiagnozowanym polekowym HA/HL w celu ustalenia odpowiednich zaleceń dotyczących leczenia.
<p>Jagt 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Jeden z autorów publikacji był mówcą dla AbbVie i MSD oraz pełnił funkcję konsultanta i głównego badacza dla TEVE Pharma BV oraz Takeda. Otrzymał także grant badawczy.</i></p>	<p>Cel badania: ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych wywołanych przez tiopurynę, skutkujących przerwaniem terapii w populacji pediatrycznej z chorobą zapalną jelit.</p> <p>Typ badania: Jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe.</p> <p>Populacja: Pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowaną w latach 2000-2019 chorobą zapalną jelit (IBD), którzy przyjmowali tiopurynę (w tym AZA lub merkaptopurynę) (N=233). Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 13,7 lat (IQR: 11,1-15,4 lat).</p> <p>Interwencja: Leczenie IBD przy zastosowaniu tiopuryny: azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg lub merkaptopuryną w dawce 1-1,5 mg/kg (zgodnie z wytycznymi ECCO/ESPGHAN). 230 z 233 pacjentów było leczonych AZA. 49 pacjentów otrzymało terapię skojarzoną infliksimabem i AZA po rozpoznaniu.</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki: Łącznie u 50 pacjentów (21,5%) wystąpiły zdarzenia niepożądane wywołane tiopuryną, co doprowadziło do co najmniej tymczasowego przerwania terapii. Działania niepożądane obejmowały: objawy ze strony przewodu pokarmowego (n=16), objawy grypopodobne (n=12), zapalenie trzustki (n=8), ciężką leukopenię (n=2), małopłytkowość (n=1), mielotoksyczność (n=1), hepatotoksyczność (n=5), łysienie (n=2), półpasiec (n=1) oraz rhabdomyoliza (n=1). U żadnego pacjenta nie wystąpiło zdarzenie niepożądane stopnia 4 lub 5, zgodnie z klasyfikacją CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), tj. zagrażające życiu lub zgon. Mediana czasu przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła 57 dni (IQR: 21-217) po rozpoczęciu podawania tiopuryn. Wnioski autorów: Około 20% pacjentów pediatrycznych z IBD przerwało leczenie tiopuryną z powodu zdarzeń niepożądanych. Ponowne podanie leku lub zmiana na merkaptopurynę jest skuteczną strategią po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych. Tylko 37% dzieci nadal przyjmowało tiopurynę po 5 latach, co pokazuje, że skuteczność tiopuryny jako długoterminowej

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
			<p>terapii podtrzymującej wydaje się być ograniczona w praktyce klinicznej.</p> <p>Uzasadnione jest ściśle monitorowanie metabolitów oraz genotypowanie przed wprowadzeniem tiopuryn jako elementu leczenia IBD u dzieci.</p>
<p>Lerchova 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Publikacja finansowana ze środków Agency of Charles University in Prague, w postaci Grantu naukowego.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zgłoszono brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Określenie wyjściowych czynników predykcyjnych możliwych do zastosowania w przypadku stratyfikacji pacjentów, którzy nie uzyskują korzyści wynikających z długotrwałego leczenia przy wykorzystaniu azatiopryny, a co za tym idzie będą wymagać zintensyfikowania terapii.</p> <p>Typ badania: Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p>Populacja: Badanie przeprowadzono w kooperacji z europejskimi centrami wyspecjalizowanymi w zarządzaniu i leczeniu pediatrycznej odmiany choroby Leśniowskiego-Crohna. Populację docelową stanowiły dzieci <18 r.ż., u których niedawno zdiagnozowano obecność omawianej jednostki chorobowej, zgodnie z kryteriami Porto, dostępnymi w ramach rejestru EUROKIDS (n=441).</p> <p>Interwencja: Interwencja skoncentrowana była na podaniu azatiopryny lub 6-merkaptopuryny wśród dzieci wymagających leczenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna. Leczenie zostało wdrożone w ciągu 3 tygodni od postawienia diagnozy, z możliwością wstrzymania leczenia po 12 tygodniach od jego wprowadzenia (o ile wystąpiła taka konieczność). Docelowa dawka nie została dokładnie określona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki: średni czas klinicznego nawrotu objawów choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku realizacji planu leczenia z wykorzystaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny, wynosi ok 2,11 lat [95%CI: (1,59; 2,46)]. Remisję choroby po 2 latach od wdrożenia zaproponowanego leczenia, uzyskano w przypadku 50,3% pacjentów. W przypadku leczenia z wykorzystaniem wyłącznie azatiopryny, w jednej dawce, ryzyko nawrotu choroby w przebiegu 0-7 lat wynosi HR=1,667 [95%CI: (0,593; 4,680)] (p=0,3323). W perspektywie 8-11 lat z kolei ryzyko nawrotu kształtuje się na poziomie HR=0,441 [95%CI: (0,223; 0,870)] (p=0,0183). Ryzyko nawrotu w przypadku perspektywy 12-14 lat wynosi natomiast HR=1,285 [95%CI: (0,795; 2,078)] (p=0,3065). Ostatecznie, ryzyko nawrotu w najdłuższej perspektywie, 15-18 lat, wyniosło HR=0,722 [95%CI: (0,387; 1,347)] (p=0,3056). Jedynym wynikiem istotnym statystycznie, pozostaje wartość uzyskana dla perspektywy 8-11 lat. Wnioski autorów: Zgodnie z uzyskanymi informacjami, 50% pacjentów pozostawało w stanie klinicznej remisji choroby, po 2 latach od wdrożenia leczenia z użyciem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny. W efekcie wyniki sugerują, że tiopuryny (w tym azatiopryna) mogą być w dalszym ciągu brane pod uwagę jako odpowiednie metody leczenia pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki: Najczęstszym działaniem niepożądanym w przypadku realizacji leczenia z użyciem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny były: supresja szpiku kostnego (5,7%). W ramach badania stwierdzono także przypadki ostrego stanu zapalnego trzustki (2,6%), nieprawidłowe wyniki wątrobowe (2,8%), nudności i wymioty (2,2%) oraz reakcje alergiczne na podanie leku (0,2%). Autorzy wskazują także, że leczenie musiało zostać wstrzymane w przypadku 8 pacjentów z racji występujących działań i zdarzeń niepożądanych.
<p>Salzmann 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie określono źródła finansowania.</i></p>	<p>Cel badania: Określenie bezpieczeństwa i działań niepożądanych determinujących konieczność przerwania leczenia</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki: Biorąc pod uwagę wyłącznie zastosowanie azatiopryny (n=57), doprowadziła ona do pojawienia się zdarzeń niepożądanych w postaci stanów zapalnych trzustki i leukopenii (odpowiednio u 21,1%

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>przewlekłej choroby zapalnej jelit wśród dzieci i młodzieży (z wykorzystaniem poszczególnych leków).</p> <p>Typ badania: <i>Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (SIBDCS)</i> – jest narodowym kohortowym badaniem prospektywnym, które co roku jest aktualizowane i rewidowane pod kątem nowych danych oraz zmian w statusie uwzględnionych pacjentów. Niniejsze badanie stanowi retrospektywną analizę danych pacjentów <18 r.ż. (uwzględnionych na przestrzeni lat 2008-2021), w zakresie najczęściej występujących działań nieporządnych.</p> <p>Populacja: Dzieci <18 r.ż. zarejestrowane w ramach badania (SIBDCS), z objawami przewlekłych chorób zapalnych jelit (n=509).</p> <p>Interwencja: Analizie bezpieczeństwa podlegała każda metoda leczenia zastosowana w przypadku przewlekłej choroby zapalnej jelit. Ze względu na charakter raportu, wydzielono jedynie wyniki dla azatiopryny.</p>		<p>oraz 12,3% dzieci). Zgodnie z wynikami badania, leczenie z wykorzystaniem azatiopryny wdrażano zarówno w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna, jak i wśród dzieci z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą zapalną jelit oraz z niesklasyfikowaną chorobą zapalną jelit. Zastosowanie omawianej substancji doprowadziło do wystąpienia zdarzeń niepożądanych odpowiednio u 14,3% (32/224), 15,4% (19/123) oraz 24% (6/25) pacjentów z ww. stanami zdrowotnymi. Zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród 15,3% pacjentów z populacji pediatrycznej, leczonych azatiopryną.</p>

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedynie badania obserwacyjne odnoszące się do oceny bezpieczeństwa zastosowania azatiopryny u pacjentów pediatrycznych z chorobą zapalną jelit.

Zgodnie z odnalezionymi badaniami, u pacjentów przyjmujących azatioprynę wskazano:

- 12 działań niepożądanych wśród 75 pacjentów stosujących immunomodulatory (zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, mielosupresja, nietolerancja żołądkowo-jelitowa i nefrotoksyczność) oraz konieczność zaprzestania podawania azatiopryny u 5 z 12 pacjentów (Losa 2024);
- azatioprynę jako główną przyczynę pojawienia się epizodu choroby trzustki (n/N=41/82), spośród których 34 przypadki stanowiły ostre zapalenie trzustki (Daniluk 2023);
- 50 działań niepożądanych (21,5% pacjentów) (objawy ze strony przewodu pokarmowego, objawy grypopodobne, zapalenie trzustki, ciężka leukopenia, małopłytkowość, mielotoksyczność, hepatotoksyczność, łysienie, półpasiec oraz rhabdomyoliza) (Jagt 2022);
- supresję szpiku kostnego jako najczęstsze działanie niepożądane (5,7%) (Lerchova 2022);
- pojawienie się zdarzeń niepożądanych w postaci stanów zapalnych trzustki i leukopenii, odpowiednio u 21,1% oraz 12,3% dzieci (Salzmann 2022).

W żadnym z odnalezionych badań nie zgłoszono zdarzeń/działań niepożądanych zagrażających życiu (w tym wystąpienia zgonu).

W ramach jednego wielośrodkowego retrospektywnego badania obserwacyjnego Lerchova 2022, oceniającego skuteczność zastosowania tiopuryn (azatiopryny lub 6-merkaptopuryny) u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, średni czas klinicznego nawrotu objawów wynosi ok. 2,11 lat [95%CI: (1,59; 2,46)]. Remisję choroby po 2 latach od wdrożenia leczenia uzyskano u 50,3% pacjentów. Ponadto, autorzy badania wskazali na istotne statystycznie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w przypadku zastosowania wyłącznie azatiopryny w perspektywie 8-11 lat HR=0,441 [95%CI: (0,223; 0,870)]. Nie stwierdzono natomiast istotnego statystycznie ryzyka nawrotu choroby Leśniowskiego-Crohna w perspektywie 0-7, 12-14 oraz 15-18 lat.

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej azatiopryny u pacjentów do 18 r.ż. z zapaleniem naczyń i nefropatią IgA o podłożach innych niż autoimmunizacyjne, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4321.14.2018 r. Ponadto najaktualniejsze odnalezione dowody naukowe dla zapalenia naczyń oraz nefropatii IgA pochodzą z raportu AOTM-OT-434-12/2013.

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Losa 2024	Losa A., Gomes R., Mourão FR. Et al. (2024). Drug-Related Adverse Reactions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 64(1):103-110
Daniluk 2023	Daniluk U., Krawiec P., Pac-Kożuchowska E. et al. (2023). Pancreatic Involvement in the Course of Inflammatory Bowel Disease in Children-A Multi-Center Study. <i>J. Clin. Med.</i> 12(13): 4174
Jagt 2022	Jagt J.Z., Pothof C.D., Buitter H.J.C. et al. (2022). Adverse Events of Thiopurine Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Correlations with Metabolites: A Cohort Study. <i>Dig. Dis. Sci.</i> 67(1): 241-251
Lerchova 2022	Lerchov, T., Hradsky O., Kulich M. et al. (2023). Prediction of thiopurine failure in pediatric Crohn's disease: pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. <i>Pediatr. Res.</i> 93: 1659–1666
Salzmann 2022	Salzmann M., von Graffenried T., Righini-Grunder F. et al (2022). Swiss IBD Cohort Study Group. Drug-Related Adverse Events Necessitating Treatment Discontinuation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. <i>J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.</i> 75(6): 731-736
Rekomendacje	
ECPR 2021	Abu-Zaid M., Salah S., Lotfy H., et al. (2021). Consensus evidence-based recommendations for treat-to-target management of immunoglobulin A vasculitis. <i>Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.</i> 13
ECCO-ESPGHAN 2021	Van Rheen P., Aloï M., Assa A, et al. (2021). The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. <i>J. Crohns Colitis.</i> 15(2):171–194
GEDIIB 2022	Lomazi E., Oba J., Rodrigues M., et al. (2022). Brazilian Consensus on the management of inflammatory bowel diseases in pediatric patients: a Consensus of the Brazilian Organization for Crohn's disease and colitis (GEDIIB). <i>Arq. Gastroenterol.</i> 24(59):85–124
ACR 2022	Morishita K., Wagner-Weiner L., Yen E., et al. (2022). Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. <i>Arthritis Care Res.</i> 74(9):1550–1558
APPSPGHAN 2022	Lee W. S., Arai K., Alex G., et al. (2022). Medical management of pediatric inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific region: A position paper by the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APPSPGHAN) PIBD Working Group. <i>J. Gastroenterol. Hepatol.</i>
UKKA 2022	UK Kidney Association (2022). The management of complications associated with IgA vasculitis (Henoch Schönlein Purpura) in children and young people. Pozyskano z: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/R1vFINAL_IgA%20vasculitis%20-%20complications220523.pdf , dostęp z 12.08.2024
ACR 2021a	Maz M., Chung S., Abril A., et al. (2021). 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 73(8):1366-1383
ACR 2021b	Chung S., Gorelik M., Longford C., et al. (2021). American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. <i>Arthritis Care Res.</i> 73(8):1061-1070
SNFMI 2023	Quartier P., Saadoun D., Belot A., et al. (2023). French recommendations for the management of non-infectious chronic uveitis. <i>Rev. Med. Interne.</i> 44(5):227–252
Pozostałe publikacje	
OT.4221.5.2021	Azatiopryna we wskazaniach: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18 roku życia.
ORP 138/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2021 z dnia 4 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
OCEBM 2011	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011). "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Pozyskano z: https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf , dostęp z 13.09.2024

6. Załączniki

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

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	13,61	14,43	19,21	16,68	ryczałt	5,73
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	13,61	14,43	19,21	16,68	bezpłatny do limitu	2,53
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	22,03	23,35	30,13	27,80	ryczałt	5,53
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	22,03	23,35	30,13	27,80	bezpłatny do limitu	2,33
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	43,09	45,67	55,59	55,59	ryczałt	3,56
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	43,09	45,67	55,59	55,59	bezpłatny do limitu	0,00

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#62	Search: #49 and #60 Filters: from 2021/6/28 - 2024/12/12	116
#61	Search: #49 and #60	1,483
#60	Search: #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59	4,905,655
#59	Search: neonat*[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract]	477,164
#58	Search: pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract]	507,028
#57	Search: adolescen*[Title/Abstract]	398,532
#56	Search: Adolescent[MeSH Terms]	2,263,839
#55	Search: baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract]	87,171
#54	Search: infan*[Title/Abstract]	572,798
#53	Search: Infant[MeSH Terms]	1,282,409
#52	Search: child*[Title/Abstract]	1,763,357
#51	Search: Child[MeSH Terms]	2,217,680
#50	Search: Pediatrics[MeSH Terms]	63,927
#49	Search: #44 and #48	6,109
#48	Search: #45 or #46 or #47	25,357
#47	Search: Imuran[Title/Abstract]	347

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#46	Search: Azathioprine[Title/Abstract]	17,548
#45	Search: Azathioprine[MeSH Terms]	15,496
#44	Search: #39 or #40 or #41 or #42 or #43	281,015
#43	Search: #36 or #37 or #38	126,135
#42	Search: #25 or #32 or #35	12,347
#41	Search: #19 or #23 or #24	62,929
#40	Search: #3 or #13 or #15 or #17 or #18	69,946
#39	Search: #1 or #2	129,801
#38	Search: Angiiti*[Title/Abstract]	2,173
#37	Search: Vasculiti*[Title/Abstract]	45,366
#36	Search: Vasculitis[MeSH Terms]	106,360
#35	Search: #33 and #34	11,378
#34	Search: #26 or #27 or #28	116,961
#33	Search: #29 or #30	66,413
#32	Search: #31 and #5	369
#31	Search: Berger*[Title/Abstract]	1,983
#30	Search: IGA[Title/Abstract]	62,026
#29	Search: Immunoglobulin A[Title/Abstract]	10,754
#28	Search: Nephritis[Title/Abstract]	29,907
#27	Search: Nephropathy[Title/Abstract]	67,837
#26	Search: Glomerulonephriti*[Title/Abstract]	32,759
#25	Search: Glomerulonephritis, IGA[MeSH Terms]	7,584
#24	Search: Idiopathic Proctocolitis[Title/Abstract]	33
#23	Search: #8 and #22	54,152
#22	Search: #20 or #21	82,122
#21	Search: Gravis[Title/Abstract]	18,032
#20	Search: Ulcerative[Title/Abstract]	64,162
#19	Search: Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]	42,900
#18	Search: #6 and #10	1,210
#17	Search: #7 and #16	1,552
#16	Search: #10 or #11	785,986
#15	Search: #9 and #14	1,094

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: #6 or #8	101,003
#13	Search: #4 and #12	59,560
#12	Search: #5 or #6	4,169,147
#11	Search: Terminal[Title/Abstract]	460,366
#10	Search: Regional[Title/Abstract]	327,964
#9	Search: Granulomatous[Title/Abstract]	33,164
#8	Search: Colitis[Title/Abstract]	87,707
#7	Search: Ileiti*[Title/Abstract]	3,029
#6	Search: Enteritis[Title/Abstract]	14,358
#5	Search: Disease[Title/Abstract]	4,159,083
#4	Search: Crohn*[Title/Abstract]	60,470
#3	Search: Crohn Disease[MeSH Terms]	46,129
#2	Search: Inflammatory Bowel Disease*[Title/Abstract]	70,486
#1	Search: inflammatory bowel disease[MeSH Terms]	102,086

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp inflammatory bowel disease/	202,323
#2	Inflammatory Bowel Diseases.ti,ab.	20,645
#3	exp Crohn disease/	111,904
#4	Crohn*.ti,ab.	102,573
#5	Disease.ti,ab.	5,472,965
#6	Enteritis.ti,ab.	12,205
#7	Ileiti*.ti,ab.	3,173
#8	Colitis.ti,ab.	129,962
#9	Granulomatous.ti,ab.	41,323
#10	Regional.ti,ab.	413,108
#11	Terminal.ti,ab.	480,919
#12	5 or 6	5,480,212
#13	4 and 12	99,826
#14	6 or 8	140,936
#15	9 and 14	1,339
#16	10 or 11	891,380

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	7 and 16	980
#18	6 and 10	214
#19	exp ulcerative colitis/	94,271
#20	Ulcerative.ti,ab.	90,672
#21	Gravis.ti,ab.	19,190
#22	20 or 21	109,771
#23	8 and 22	79,177
#24	Idiopathic Proctocolitis.ti,ab.	20
#25	exp immunoglobulin A nephropathy/	16,438
#26	Glomerulonephriti*.ti,ab.	36,094
#27	Nephropathy.ti,ab.	93,142
#28	Nephritis.ti,ab.	36,452
#29	Immunoglobulin A.ti,ab.	11,141
#30	IGA.ti,ab.	73,340
#31	Berger*.ti,ab.	2,471
#32	5 and 31	485
#33	29 or 30	77,872
#34	26 or 27 or 28	147,165
#35	33 and 34	16,043
#36	exp vasculitis/	140,921
#37	Vasculiti*.ti,ab.	69,904
#38	Angiiti*.ti,ab.	2,142
#39	1 or 2	207,235
#40	3 or 13 or 15 or 17 or 18	126,253
#41	19 or 23 or 24	102,635
#42	25 or 32 or 35	20,130
#43	36 or 37 or 38	154,680
#44	39 or 40 or 41 or 42 or 43	386,388
#45	exp azathioprine/	103,640
#46	Azathioprine.ti,ab.	29,671
#47	Imuran.ti,ab.	232
#48	45 or 46 or 47	106,169

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#49	44 and 48	29,540
#50	exp child/	2,835,671
#51	exp pediatrics/	120,767
#52	child*.ti,ab.	2,020,130
#53	infan*.ti,ab.	542,689
#54	(baby or babies).ti,ab.	108,727
#55	exp adolescent/ or adolescen*.ti,ab.	1,818,574
#56	(pediatric*1 or paediatric*1).ti,ab.	731,069
#57	(neonat* or newborn*).ti,ab.	519,631
#58	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	4,555,851
#59	49 and 58	5,832
#60	limit 59 to yr="2021 -Curren"	1,271

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	4,932
#2	Inflammatory Bowel Diseas*.ti,ab	5,306
#3	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	2,307
#4	Crohn*.ti,ab	5,838
#5	Disease:ti,ab	337,429
#6	Enteritis:ti,ab	500
#7	Ileiti*.ti,ab	95
#8	Colitis:ti,ab	7,469
#9	Granulomatous:ti,ab	337
#10	Regional:ti,ab	21,965
#11	Terminal:ti,ab	1,1137
#12	#5 or #6	337,762
#13	#4 and #12	5,733
#14	#6 or #8	7,905
#15	#9 and #14	10
#16	#10 or #11	32,961
#17	#7 and #16	31

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	#6 and #10	56
#19	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	2,259
#20	Ulcerative:ti,ab	6,918
#21	Gravis:ti,ab	925
#22	#20 or #21	7,837
#23	#8 and #22	6,291
#24	Idiopathic Proctocolitis:ti,ab	3
#25	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, IGA] explode all trees	357
#26	Glomerulonephriti*:ti,ab	890
#27	Nephropathy:ti,ab	7,601
#28	Nephritis:ti,ab	1,381
#29	Immunoglobulin A:ti,ab	14,300
#30	IGA:ti,ab	5,780
#31	Berger*:ti,ab	164
#32	#31 and #5	39
#33	#29 or #30	18,012
#34	#26 or #27 or #28	9,457
#35	#33 and #34	999
#36	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	2,558
#37	Vasculiti*:ti,ab	1,327
#38	Angiiti*:ti,ab	25
#39	#1 or #2	8,548
#40	#3 or #13 or #15 or #17 or #18	5,955
#41	#19 or #23 or #24	6,514
#42	#25 or #32 or #35	1,047
#43	#36 or #37 or #38	3,495
#44	#39 or #40 or #41 or #42 or #43	17,903
#45	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1,452
#46	Azathioprine:ti,ab	2,910
#47	Imuran:ti,ab	37
#48	#45 or #46 or #47	3,338
#49	#44 and #48	1,014

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#50	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1,048
#51	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82,499
#52	child*:ti,ab	168,782
#53	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	46,409
#54	infan*:ti,ab	49,944
#55	(baby or babies):ti,ab	11,921
#56	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	137,774
#57	adolescen*:ti,ab	37,501
#58	(pediatric* or paediatric*):ti,ab	43,492
#59	(neonat* or newborn*):ti,ab	35,290
#60	#50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59	363,049
#61	#49 and #60	173
#62	#61 with Publication Year from 2021 to 2024, in Trials	20
#63	#61 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Aug 2024, in Cochrane Reviews	3

6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

