



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Azatiopryna i cyklofosfamid
we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie
płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL**

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

Raport nr: OT.4321.50.2019

Data ukończenia: 18.09.2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	15
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	15
4. Źródła.....	17
5. Załączniki.....	18
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	18
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.53.2016, na podstawie którego zostały wydane pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 332/2016 i nr 333/2016 z dnia 21 listopada 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynne cyklofosfamid i azatiopryna we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Źródło: SRP 332/2016,33/2016; raport OT.434.53.2016

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.

Zarejestrowane wskazanie

Azatiopryna jest wskazana w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami) w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna płamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy: choroby te są odporne na kortykosteroidy, kortykosteroidy są przeciwwskazane lub konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.

Po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.

Azatiopryna jest wskazana również w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD) (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.

Cyklofosfamid jest wskazany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w ostrej lub przewlekłej białaczce limfoblastycznej/limfocytowej, białaczce szpikowej, ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarnicy, szpiczak mnogi, raku jajnika, raku piersi, drobnokomórkowym raku płuc, neuroblastomie (nerwiak niedojrzały), mięsaku Ewinga, mięśniakomięsaku prążkowanym u dzieci, kostniakomięsaku, ziarniniaku Wegenera, a także jako leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastyczna, ostrej białaczce szpikowej, ostrej białaczce limfoblastycznej, przewlekłej białaczce szpikowej.

Źródło: ChPL Azathioprine vis, (azathioprinum), ChPL Imuran (azathioprinum); ChPL Endoxan (cyclophosphamidum)

2. Rekomendacje kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji nr OT.434.53.2016, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono w dniu 09.09.2019 r. wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących leczenia śródmiąższowego zapalenia płuc, który należy do grupy chorób o nieznanym przyczynie, czyli idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc.

Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>
- Prescrire International, <https://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>
- National Guideline Clearinghouse, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- New Zealand Guidelines Group, <https://www.health.govt.nz>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>
- TRIP Database, <https://www.tripdatabase.com/>
- Agency for Healthcare Research and Quality, <https://www.guidelinecentral.com/summaries/>

Dodatkowo przeszukano strony internetowe następujących polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką pulmonologiczną:

- Polskie towarzystwo Chorób Płuc, <http://www.ptchp.org/index.php/zalecenia-ptchp>
- British Thoracic Society, <https://www.brit-thoracic.org.uk/>
- American Thoracic Society, <https://www.thoracic.org/>
- American College of Chest Physicians, <https://www.chestnet.org/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie dodatkowo aktualizacje wytycznych NICE z 2018 r.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NICE 2018	<p>Nie ma wystarczających dowodów wskazujących na wpływ jakichkolwiek leków na zwiększenie przeżywalności pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc.</p> <p>Następujące leki, stosowane w monoterapii lub skojarzeniu nie są zalecane do stosowania w idiopatycznym zwłóknieniu płuc: ambrisentan, azatiopryna, bozentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizolon, sildenafil, warfaryn.</p> <p>Niemniej jednak, jeśli pacjent był dotychczas leczony azatiopryną, zaleca się aby poinformować go o ryzyku jej stosowania, a także korzyściach i ryzyku związanym z kontynuowaniem terapii.</p> <p>Stosowanie N-acetylocysteiny jest stosowane w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc, choć korzyści z jej stosowania nie są do końca pewne.</p> <p>Pirfenidon i nintedanib powinny być stosowane ściśle według rekomendacji NICE z 2018 i 2016 r.</p>
Behr 2018	<p>Idiopatyczne zwłóknienie płuc nie powinno być leczone terapią skojarzoną kortykosteroidem, azatiopryną i acetylocysteiną (A, 1-b).</p> <p>Nie zaleca się również monoterapii acetylocysteiną (B, 2-b).</p> <p>Pacjenci nie powinni być leczeni antagonistami witaminy K w leczeniu pierwotnego idiopatycznego zwłóknienia płuc (A, 1-b).</p> <p>Leczenie imatynibem lub ambrisentanem nie jest zalecane (A, 1-b).</p> <p>Leczenie bozentanem, macytentanem, sildenafilem nie jest zalecane (A, 1-b).</p> <p>Stosowanie u pacjentów leków zobojętniających kwasy nie jest zalecane (C, 4).</p> <p>Pacjenci z idiopatycznym zwłóknieniem płuc powinni być leczeni nintedanibem i pirfenidonem (A, 1-a).</p>

	<p>Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem idiopatycznym zwłóknieniem płuc powinni zostać szczegółowo poinformowani o chorobie, jej naturalnym przebiegu, w tym zastrzeniach, a także o możliwościach leczenia oraz ich działaniach niepożądanych.</p> <p>Pacjentom z diagnozą oraz z objawami choroby, zespół interdyscyplinarny powinien zalecić rozpoczęcie leczenia przeciwfibrotycznego (A).</p> <p>Biorąc pod uwagę wysoką śmiertelność pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc, terapia antybakteryjna, jeżeli jest dobrze tolerowana przez pacjenta, może być stosowana bez ograniczeń lub do czasu przeszczepu, obejmując przejście między terapią dwoma lekami przeciwfibrotycznymi (A).</p> <p>Wszystkie zmiany terapii powinny być podejmowane wraz z pacjentem jedynie po ocenie wskaźników postępu choroby, obciążenia objawami i działaniami niepożądanymi. Zmiana terapii powinna obejmować opcję uczestnictwa w badaniu klinicznym (B).</p> <p>Poza badaniami klinicznymi pacjenci nie powinni być leczeni schematem pirfenidon + nintedanib (A).</p> <p>Wybór leków przeciwfibrotycznych powinien być uzależniony od stopia nasilenia, działań niepożądanych, choroby współistniejących i podawania innych leków, a także stylu życia i osobistych preferencji pacjenta (A).</p> <p>Stan pacjenta powinien być stale monitorowany (A).</p>
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – dowody z przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych</p> <p>1b – dowody z prawidłowo zaplanowanych randomizowanych badań klinicznych</p> <p>2a – dowody z przeglądów badań kohortowych prawidłowo zaplanowanych</p> <p>2b – dowody z prawidłowo zaplanowanych badan kohortowych lub randomizowanych badań klinicznych o umiarkowanej jakości</p> <p>2c – dowody z wynków badań (<i>ang. evidence by outcome research trials</i>)</p> <p>3a – dowody z przedglądów systematycznych prawidłowo zplanowanych badań kliniczno kontrolnych</p> <p>3b – dowody z badan kliniczno kontrolnych</p> <p>4 – dowody z badań opisujących serie przypadków, kohortowych lub kliniczno – kontrolnych o umiarkowanej jakości</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>A – silna rekomencja oparta na dowodach naukowych (1a, 1b)</p> <p>B – rekomendacja oparta na umiarkowanej jakości dowodach (2a-c, 3a, 3b, 4)</p> <p>C – rekomendacja oparta na dowodach niskiej jakości (4, 5)</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.09.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.53.2016. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania informacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z śródmiąższowymi zapaleniami płuc

Interwencja: azatiopryna i cyklofosfamid

Komparator: bez ograniczeń

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

Typ badań: przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, przeglądy niesystematyczne oraz badania pierwotne. Włączono dowody naukowe opublikowane w postaci pełnego tekstu.

Inne: włączono publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery przegląd systematyczny z metaanalizami dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc. Ponadto odnaleziono 5 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Volkman 2019</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>US National Heart, Lung, and Blood Institute/ National Institutes of Health; NIH/National Center for Advancing Translational Science, University of California, Los Angeles; the Scleroderma Foundation (ERV); Rheumatology Research Foundation (ERV)</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Dwa prospektywne badania RCT (SLS I oraz SLS II), badanie SLS I prowadzone od 09.2000 r. do 01.2004 r., badanie SLS II prowadzone od 09.2009 r. do 12.2012 r.</p> <p>Celem badania było porównanie wyników w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy ramionami cyklofosfamidu (CYC) z badania Scleroderma Lung Study (SLS) I i badania SLS II.</p> <p>Interwencja:</p> <p>Badanie SLS I: CYC podawany doustnie (miareczkowany do 2,0 mg / kg raz na dobę) przez rok;</p> <p>Badanie SLS II: CYC podawany doustnie (miareczkowany do 2,0 mg / kg raz na dobę) przez 1 rok, a następnie przez 1 rok placebo</p> <p>Komparator:</p> <p>Badanie SLS I: placebo przez rok</p> <p>Badanie SLS II: MMF (miareczkowany do 3,0 g na dobę w podzielonych dawkach) przez 2 lata</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z śródmiąższową chorobą płuc powiązaną z występowaniem z twardziny układowej (SSc-ILD ang. <i>interstitial lung disease associated with systemic sclerosis</i>); <p>Liczba pacjentów:</p> <p>304 pacjentów z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> 164 w badaniu SLS I 142 w badaniu SLS II 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC ang. forced vital capacity) mierzona po każdym 3 miesiącach trwania badania procentowa zmiana w zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide) mierzona po każdym 3 miesiącach trwania badania <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie duszności (oceniano na początku badania przy użyciu Indeksu BDI**, a następnie co 3 miesiące w badaniu SLS I i co 6 miesięcy w badaniu SLS II przy pomocy skali TDI* ocena nasilenia twardziny układowej przy pomocy zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS). Oceny dokonywano co 3 miesiące w badaniu SLS II i co 6 miesięcy w SLS I. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa terapii (występowanie działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych)

<p>Huapaya 2019</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Arricale Family Research Fund for Pediatric Interstitial Lung Disease Pilot and Feasibility Grant; Rheumatology Research Foundation: K. Bridge Award; The Johns, the Huayi and Siuling Zhang Discovery Fun</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Badanie retrospektywne, prowadzone przez Hopkins Myositis Center i klinikę JH ILD</p> <p>Ocena skuteczności azatiopryny (AZA) i mykofenolanu mofetylu (MMF) w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc (ILD) związanej z zapaleniem mięśni</p> <p>Interwencja:</p> <p>Azatiopryna (AZA) lub Mykofenolan mofetylu (MMF); brak danych o dawkowaniu</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z zapaleniem mięśni związanym z śródmiąższową chorobą płuc przyjęci do centrum Johns Hopkins Myositis Center i kliniki JH ILD w okresie od lipca 2007 r. do marca 2017 r. pacjenci leczeni AZA lub MMF, bez stosowania dodatkowego leczenia sterydami <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci bez śródmiąższowej choroby płuc pacjenci otrzymujący jednocześnie inne leki immunosupresyjne z wyjątkiem kortykosteroidów <p>Liczba pacjentów:</p> <p>110 pacjentów: 66 leczonych AZA oraz 44 leczonych MMF</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcji płuc (spirometria, procentowa zmiana w zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie działań niepożądanych
<p>Goldin 2018</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>brak informacji</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Celem badania była ocena w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem badania u pacjentów z SSc-ILD zmian w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT). Mierzonej u uczestników badania SLS II przy użyciu ilościowej analizy obrazu po 2 latach trwania badania oraz ustalenie, czy te zmiany HRCT były skorelowane ze zmianami fizjologicznymi i klinicznymi w tym samym przedziale czasu.</p> <p>Badanie SLS II było to badanie RCT, podwójnie zaślepione, w którym uczestniczyli pacjenci z 14 ośrodków medycznych w USA</p> <p>Czas trwania badania: 24 miesiące</p> <p>Interwencja: CYC podawany doustnie (miareczkowany do 2,0 mg / kg raz na dobę) przez 1 rok, a następnie przez 1 rok placebo</p> <p>Komparator: MMF (miareczkowany do 3,0 g na dobę w podzielonych dawkach) przez 2 lata</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc powiązaną z twardziną układową (SSc-ILD ang. interstitial lung disease associated with systemic sclerosis); Duszność stopnia 2 w skali BDI** Funkcja płuc (procentowe natężona pojemność życiowa płuc FVC ≤ 80%) <p>Liczba pacjentów:</p> <p>142 pacjentów: 69 w grupie MMF; 73 w grupie CYC</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena zmian w płucach związanych ze śródmiąższową chorobą płuc procentowa zmiana w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC ang. forced vital capacity) mierzona po każdym 3 miesiącach trwania badania procentowa zmiana w zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide) mierzona po każdym 3 miesiącach trwania badania ocena duszności
<p>Kim 2016</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>US Public Health Service</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu intereów</p>	<p>Celem badania była ocena w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem badania u pacjentów z SSc-ILD zmian w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT). Mierzonej u uczestników badania SLS I przy użyciu ilościowej analizy obrazu po roku trwania badania .</p> <p>Interwencja: CYC podawany doustnie (miareczkowany do 2,0 mg / kg raz na dobę) przez rok</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Czas trwania badania: 12 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD ang. interstitial lung disease associated with systemic sclerosis); <p>Liczba pacjentów:</p> <p>83 pacjentów; 41 w grupie CYC i 42 w grupie placebo</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena zmian w płucach związanych ze śródmiąższową chorobą płuc

<p>Oldham 2017</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>National Institutes of Health</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Badanie retrospektywne, stanowiące analizę częstości zgonów, przeszczepów i hospitalizacji związanych z układem oddechowych w trakcie terapii azatiopryną.</p> <p>Interwencja: azatiopryna</p> <p>Komparato: mykofenolan mofetylu</p> <p>Mediana dziennych dawek azatiopryny i mykofenolanu mofetylu wynosiła odpowiednio 125 mg i 2000 mg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanymi ILD związanymi z CTD w latach 2006 - 2015 <p>Liczba pacjentów</p> <p>54 leczonych w grupie azatiopryny i 43 leczonych w grupie mykofenolanu mofetylu</p>	<p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> częstości zgonów, przeszczepów i hospitalizacji związanych z układem oddechowych przerwanie leczenia
---	--	---	--

BDI** (ang. Baseline Dyspnea Indexes) — pomiar zmian nasilenia duszności oceniany w 24 pytaniach odnoszących się do duszności w 3 kategoriach: funkcjonowanie codzienne, nasilenie duszności i aktywność fizyczna w ostatnich 14 dniach. Odpowiedzi punktowane są w skali 0–4, gdzie 0 oznacza najbardziej zaawansowane objawy, a 4 prawidłowe funkcjonowanie. Pacjent może uzyskać wynik w zakresie 0–12 punktów: im niższy wynik, tym większe nasilenie duszności. ***TDI** (ang. Transition Dyspnea Index) - pomiar zmian nasilenia duszności oceniany w 24 pytaniach odnoszących się do duszności w 3 kategoriach: funkcjonowanie codzienne, nasilenie duszności, aktywność fizyczna w ostatnich 14 dniach. Odpowiedzi mieszczą się w przedziale punktowym od -3 (znaczne pogorszenie samopoczucia) do +3 (znaczna poprawa samopoczucia). Wynik końcowy jest sumą wszystkich domen. Pacjent może uzyskać od -9 do +9 punktów, gdzie ujemny wynik oznacza częstsze nasilenie duszności.

Tabela 3. Opis i wyniki przeglądów systematycznych i metaanaliz: Zheng 2019, Barba 2018 oraz Jee 2019

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Zheng 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning Research Fund oraz Development Research Fund of Zhongshan Hospital Fudan University. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii cyklofosfamidem (CYC), mykofenolanem mofetylu (MMF), azatiopryną (AZA) i metotreksatem (MTX) pacjentów z rozpoznaną twardziną układową (SSc) i śródmiąższowymi chorobami płuc związanymi z SSc (SSc-ILD)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> publikacje opublikowane do 31 lipca 2018 r. (bazy objęte wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE oraz Central Register of Controlled Trials)</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z rozpoznaną twardziną układową (SSc) i śródmiąższowymi chorobami płuc związanymi z SSc (SSc-ILD)</p> <p><u>Interwencja:</u> CYC (dożylnie lub doustnie), MMF, AZA i MTX (lub poawane w schematach) podawane w monoterapii lub z glikokortykosteroidem w porównaniu do glikokortykosteroidu + placebo.</p> <p><u>Komparatory:</u> dowolne</p> <p><u>Punkty końcowe ocenione po 12 miesiącach leczenia:</u> Pierwszorzędowe: procentowa zmiana w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC <i>ang. forced vital capacity</i>) oraz w zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco <i>ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide</i>). Drugorzędowe: występowanie działań niepożądanych (AE)</p> <p><u>Metodyka:</u> badania RCT, retrospektywne i prospektywne kohorty, serie i opisy przypadków. Publikacje w języku angielskim. Do przeglądu włączono 10 badań.</p>	<p><u>Włączono badania,</u> w których pacjenci byli leczeni glikokortykosteroidami. Uzyskano wyniki przynajmniej w jednym punkcie końcowym w grupie pacjentów z twardziną układową (SSc) i śródmiąższowymi chorobami płuc związanymi z SSc (SSc-ILD). Terapia immunosupresyjna trwała co najmniej 12 miesięcy oraz z co najmniej 12 miesięcznym okresem obserwacji.</p> <p><u>Wykluczono badania,</u> w których oceniano terapię immunosupresyjną w porównaniu z terapiami celowanymi lub innymi terapiami. Procentowy udział pacjentów z rozpoznaną SSc-ILD nie był przedstawiony lub u pacjentów rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc powiązaną z inną niż twardzina układowa chorobą. Badania z tą samą kohortą lub prowadzone w tym samym ośrodku medycznym. Badania z populacją mniejszą, równą niż 10 pacjentów.</p> <p><u>Skuteczność:</u> Metaanaliza porównania bezpośredniego wykazała, że zastosowanie CYC wiązało się z istotną statystycznie poprawą procentowej zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (FVC%) MD= 1,60 (95% CI: 1,30; 1,90), jak również stosowanie schematu CYC + AZA, MD=2,70 (95% CI: 0,04; 5,37) może zapobiec pogorszeniu FCV po 12 miesiącach terapii w porównaniu ze stosowaniem samej obserwacji pacjenta. Metaanaliza sieci nie wykazała istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami dla zmiany procentowej FVC. Metaanaliza porównania bezpośredniego wykazała, że zastosowanie CYC jak i schematu CYC + AZA nie wiązało się z poprawą DLco% po 12 miesiącach terapii, wyniki były istotne statystycznie odpowiednio MD=-0,70 (95% CI: -1,05; -0,35) i MD= - 15,70 (95% CI: -20,34; -11,06) w porównaniu do samej obserwacji pacjenta. Żadne inne porównanie nie wykazało istotnego statystycznie wyniku.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Metaanaliza porównania bezpośredniego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupami.. Tendencja do występowania większej ilości działań niepożądanych występowała w największym stopniu w grupie przyjmującej metotreksat. Stosowanie AZA charakteryzowało się najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych. Jednak wyniki nie były istotne statystycznie.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u> CYC plus AZA są preferowanymi terapiami immunosupresyjnymi w porównaniu do innych sposobów zapobiegania pogorszenia FVC. Stosowanie MMF może przyczynić się w największym stopniu do zapobiegnięcia pogorszenia DLco. Monoterapia AZA wykazała mniejszą skuteczność w poprawie funkcji płuc, ale wiązała się z najmniejszą liczbą działań niepożądanych.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Barba 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d. Brak informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc (ILD <i>ang. Interstitial lung disease</i>) związanych z idiopatyczną miopatią zapalną (IIM <i>ang. idiopathic inflammatory myositis</i>)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> badania opublikowane do lipca 2017 r. (bazy objęte wyszukiwaniem: MEDLINE)</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z ILD związaną z IIM</p> <p><u>Interwencja:</u> monoterapia kortykosteroidami (lub w połączeniu z cyklosporyną A), takrolimus, azatiopryna, cyklofosfamid, immunoglobulina (IVIG), rytuksymab</p> <p><u>Komparator:</u> dowolny</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnikach przeżycia po 3 miesiącach terapii wśród pacjentów z szybko postępującą idiopatyczną miopatią zapalną związaną z śródmiąższową chorobą płuc (RP-ILD); odsetek pacjentów z przewlekłą postacią śródmiąższowej choroby płuc (C-ILD), u których stwierdzono obiektywnie potwierdzoną poprawę w testach oceniających funkcję płuc. <p><u>Metodyka:</u> badania RCT, kohortowe, serie i opisy przypadków. Publikacje w języku angielskim lub francuskim. Włączone badania były ograniczonej jakości metodologicznej (brak badań kontrolowanych i tylko 2 badania prospektywne).</p> <p>Najczęstszymi podtypami idiopatycznej miopatii zapalnej było zapalenie skórno-mięśniowe (40%) i zespół syntetazy anty-tRNA (45%).</p> <p>Liczebność populacji: N= 553</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Wśród pacjentów z przewlekłą postacią śródmiąższowej choroby płuc (C-ILD) poddanych terapii samymi kortykosteroidami u 89,2% (95% CI: 82,5; 93,6); 7 badań, n = 124) stwierdzono obiektywnie potwierdzoną poprawę w testach oceniających funkcję płuc. W grupie leczonej kortykosteroidami + cyklosporyną A poprawę osiągnęto u 80,7% (95%CI: 49,6; 94); 6 badań, n=38). W grupie azatiopryny u 64,1% (95% CI: 46,3; 78,7); 4 badania, n=32), w grupie cyklofosfamid u 56,4% (95% CI: 44; 68,0); 8 badań, n=71), a w grupie rytuksymabu u 76,6% pacjentów (95% CI: 50,4; 96,0); 2 badania, n=20).</p> <p>W grupie pacjentów z szybko postępującą idiopatyczną miopatią zapalną związaną z śródmiąższową chorobą płuc (RP-ILD) wskaźnikach przeżycia po 3 miesiącach terapii wyniósł odpowiednio 51,7% (95% CI: 24,2; 78,1); 2 badań, n= 11) w grupie leczonej kortykosteroidami, 69,2% (95% CI: 55,0; 80,5; 8 badań, n=146) w grupie leczonej kortykosteroidami + cyklosporyną A oraz 72,4% (95% CI: 6,4; 99,0), 2 badania, n=16) w grupie cyklofosfamid.</p> <p><u>Wnioski autorów przglądu</u></p> <p>Pomimo stosowania agresywnych terapii immunosupresyjnych, śmiertelność wśród pacjentów z RP-ILD pozostaje na wysokim poziomie. Stosowanie terapii immunosupresyjnych związane jest ze znaczną poprawą funkcjonowania większości pacjentów z C-ILD, jednak ze względu na brak dowodów wysokiej jakości nie jest możliwe określenie najlepszej strategii leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Jee 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano wsparcia finansowego</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Cel:</u> przegląd badań oceniających stosowanie różnych terapii u pacjentów z chorobami tkanki łącznej związanymi z śródmiąższowymi chorobami płuc (CTD-ILD <i>ang. connective tissue disease- interstitial lung disease</i>)</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> b.d.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z śródmiąższowymi chorobami płuc związanymi z chorobami tkanki łącznej</p> <p><u>Interwencja:</u> kortykosteroidy, cyklofosfamid (CYC), mykofenolan mofetylu (MMF), azatiopryna (AZA), takrolimus, rytuksymab, tocilicumab, abatacept, pirfenidon, nintedanib, imantynib, bortezomib, dabigatran, abituzumab, pomalidomid</p> <p><u>Komparatory:</u> dowolny</p>	<p>Cyklofosfamid (CYC) jest środkiem alkilującym i silnym lek immunosupresyjny, powodującym śmierć komórek limfocytowych dający efekt immunomodulujący. Mimo skuteczność w stabilizacji lub poprawie procentowej zmiany w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) u pacjentów z SSc-ILD, stosowanie CYC jest ograniczone ze względu na potencjalne działanie toksyczne.</p> <p>W badaniu SLS I (The Scleroderma Lung Study I z 2006 r.) wykazano poprawę FVC (średnia różnica FVC po leczeniu cyklofosfamidem vs. placebo wyniosła 2,83% (95% CI: 0,80; 4,87); p = 0,006). Osiągnięto również korzyści w zmniejszeniu duszności i poprawie jakości życia pacjentów z SSc-ILD otrzymujących przez 12 miesięcy codziennie, doustnie CYC. Sześć miesięcy po przerwaniu terapii CYC nastąpiło pogorszenie FVC. Działania niepożądane (takie jak krwimocz, leukopenia i nudności) występowały częściej w grupie CYC, niż w grupie placebo.</p> <p>W badaniu Hoyles 2006 (The Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial - FAST), 45 pacjentów otrzymywało przez 6 miesięcy dożylnie CYC oraz doustnie prednizolon, a następnie jako leczenie podtrzymujące azatioprynę. Osiągnięto poprawę FVC, różnica FVC% wyniosła 4,2% w grupie leczonej CYC jednak wynik nie był istotny statystycznie.</p> <p>W badaniu Corte 2009 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CYC u pacjentów z szybko postępującymi śródmiąższowymi chorobami płuc. Wykazano poprawę z dobrą tolerancją terapii. Terapia doustnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak MMF i AZA, aby osiągnąć efekt terapeutyczny musiały być stosowane do 2 miesięcy, w porównaniu do terapii CYC (podawanym dożylnie) podczas, której efekt terapeutyczny osiągnięto po 10–14 dniach.</p> <p>W badaniu Barnes 2017, Khanna 2018 oraz Martinez 2006 oceniano skuteczność i bezpieczeństw dożylniej terapii CYC (np. podawane w dawkach miesięcznych przez 6 miesięcy). Wykazano korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do codziennej doustnej terapii CYC. Codzienne doustnie podawanie CYC wiązało się z wyższą dawką skumulowaną, zwiększającą ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, nowotworów złośliwych, ciężkich infekcji oraz uszkodzenia gonad.</p> <p>Azatiopryna jest nieselektywnym środkiem immunosupresyjnym, który blokuje syntezę puryn i replikację DNA w limfocytach. W badaniach otwartych, retrospektywnych, a także w badaniu FAST osiągnięto stabilizację i poprawę funkcji płuc po zastosowaniu aztiopryny jako terapii po CYC podawanym dożylnie, a także osiągnięto podobne efekty terapeutyczne w porównaniu do zastosowania MMF lub CYC podawanego doustnie (badanie Hoyles 2006, Berezne 2008, Oldham 2008, Poormoghim 2016 oraz Paone 2007).</p> <p>W randomizowanym, otwartym badaniu Nadashkevich 2006 oceniono skuteczność 18 miesięcznej terapii azatiopryną w porównaniu do terapii cyklofosfamidem.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			W badaniu uczestniczyło 60 pacjentów z SSc-ILD. Terapia AZA wiązała się z pogorszeniem natężonej pojemności życiowej płuc (FVC <i>ang. forced vital capacity</i>) oraz zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco <i>ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide</i>).
<p>Barnes 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR), Lung Foundation Australia / Cochrane Airways Australia Scholarship 2017, Autorzy zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii cyklofosfamidem śródmiąższowej choroby płuc (ILD) związanej z chorobą tkanki łącznej (CTD <i>ang. connective tissue disease</i>)</p> <p><u>Synteza wyników ilościowa</u></p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> badania opublikowane do maja 2017 r. (bazy objęte wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Airways Register of Trials, COCHRANE Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov oraz strona World Health Organization</p>	<p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci (od 18 do 80 r.ż.) z rozpoznaną chorobą tkanki łącznej związana z śródmiąższową chorobą płuc (CTD-ILD)</p> <p><u>Interwencja:</u> CYC (dożylnie lub doustnie), stosowany w monoterapii lub w schemacie z innymi lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi przez okresy co najmniej sześciu miesięcy.</p> <p><u>Komparatory:</u> terapie niezawierające cyklofosfamid</p> <p><u>Punkty końcowe ocenione po 12 miesiącach leczenia:</u> Pierwszorzędowe: procentowa zmiana w natężonej pojemności życiowej płuc (FVC <i>ang. forced vital capacity</i>) oraz w zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco <i>ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide</i>), działania niepożądane, ocena jakości życia związana ze zdrowiem, mierzona za pomocą kwestionariusza HAQ-DI i SF-36.</p> <p>Drugorzędowe: przeżycie i śmiertelność (z jakiegokolwiek przyczyny), występowanie duszności, kaszlu, ocena</p>	<p>Oceniono skuteczność cyklofosfamidu w porównaniu do placebo (dwa badania, 195 pacjentów) oraz w porównaniu do mykofenolanu mofetylu (dwa badania, 300 pacjentów).</p> <p>Osiągnięto istotną statystycznie poprawę czynności płuc w grupie cyklofosfamidu w porównaniu z placebo. Średnia różnica FVC% po leczeniu MD= 2,83 (95% CI: 0,80; 4,87; p = 0,006), jednak wynik dla procentowej zmiany DLCO po leczeniu nie był istotny statystycznie MD= -1,68 (95% CI: -4,37; 1,02; p= 0,22); dwa badania, 182 pacjentów).</p> <p>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było większe w grupie cyklofosfamidu w porównaniu do placebo, W szczególności działania te obejmowały: krwimocz, leukopenię i nudności, co prowadziło do wyższego odsetka rezygnacji z leczenia w grupie cyklofosfamidu. Uzyskano istotną statystycznie poprawę jakości życia w jednym badaniu oraz istotne klinicznie i statystycznie zmniejszenie duszności (w jednym badaniu cyklofosfamid vs. placebo) MD= 2,90 (95% CI: 2,79; 3,01; p < 0.00001);, bez istotnego statystycznie wpływu na śmiertelność OR= 0,94 (95% CI: 0,19; 4,77; p = 0,94); dwa badania, 179 pacjentów).</p> <p>Nie osiągnięto istotnej statystycznie poprawy czynności płuc w grupie cyklofosfamidu w porównaniu do terapii mykofenolanu mofetylu. Średnia różnica FVC% po 12 miesiącach terapii (FVC%) wyniosła MD=-0,82 (95% CI: -3,95; 2,31); p = 0,61; (dwa badania, 149 uczestników); jak również w poprawie DLCO% MD= -1,41 (95 % CI: - 10,40; 7,58; p = 0,76); dwa badania, 149 uczestników).</p> <p>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było wyższe w grupie cyklofosfamidu, niż w grupie mykofenolanu mofetylu. W szczególności dotyczyło to wystąpienia leukopenii i trombocytopenii.</p> <p>Stosowanie cyklofosfamidu w porównaniu z mykofenolem mofetylu nie wpływało istotnie statystycznie na poprawę jakości życia, zmniejszenia śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, duszności lub nasilenia kaszlu. W żadnych badaniach nie raportowano wyników dotyczących funkcjonalnej tolerancji wysiłku.</p> <p>Analiza podgrup wykazała (jedno badanie), że cyklofosfamid chroni przed pogorszeniem FVC u osób z gorszymi wynikami w zakresie zwłóknienia, a także może być bardziej skuteczny u osób z gorszą funkcją płuc.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> badania włączone do przeglądu charakteryzują się różną jakością metodologiczną. Niewielką korzyść można uzyskać dzięki zastosowaniu cyklofosfamidu pod względem średniej różnicy w FVC% w porównaniu z placebo, ale nie w poprawie DLCO%. Można zaobserwować u pacjentów niewielką poprawę kliniczną w postaci zmniejszenia</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		funkcjonalnej tolerancja wysiłku (np. sześciominutowy test marszu) <u>Metodyka:</u> okresy obserwacji conajmniej 12 miesięcy. badania RCT. Do przeglądu włączono 4 badania z 495 pacjentami.	duszności. Konieczne są dalsze badania w celu zbadania zastosowania cyklofosfamidu. Na

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Volkman 2019

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w procentowej zmianie natężonej pojemności życiowej płuc (FVC ang. forced vital capacity) oraz procentowej zmianie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide) FVC% ($p = 0,535$), DLCO% ($p = 0,172$) między ramionami CYC z badania SLS I i SLS II. W obu ramionach leczenie CYC doprowadziło do znacznej poprawy FVC% po 12 miesiącach terapii. Leczenie CYC nie miało wpływu na poprawę DLCO%. Roczne leczenie doustnym CYC doprowadziło do podobnej poprawy funkcji płuc zarówno w ramieniu CYC z badania SLS I, jak i badania SLS II, chociaż efekty nie utrzymały się po zaprzestaniu podawania CYC.

Leczenie CYC wiązało się ze zmniejszeniem zajęcia skóry mierzoną za pomocą skali mRSS w obu ramionach CYC. U wszystkich pacjentów po uwzględnieniu wyjściowego wyniku zajęcia skóry w skali mRSS obserwowano stałą poprawę w ciągu 24 miesięcy. Dokonano pomiaru zajęcia skóry w skali mRSS w 3 i 12 miesiącu, 12 i 21 miesiącu oraz 21 i 24 miesiącu, jednak wyniki poprawy nie były istotne statystycznie.

Huapaya 2019

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami leczonymi AZA i MMF pod względem zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (FVC ang. forced vital capacity). Jednak w obu grupach uzyskano poprawę FVC% ocenionego po 24 miesiącach terapii – różnica FVC% w grupie AZA wyniosła 3,6%; $p = 0,001$, a w grupie MMF = 3,3%; $p = 0,021$. Osiągnięto istotną statystycznie poprawę DLco% w grupie leczonej AZA ($p = 0,002$), ale nie u grupy leczonej MMF ($p = 0,657$) po 24 miesiącach terapii.

Goldin 2018

Pod koniec 24-miesiąca wykazano istotne statystycznie zmniejszenie zmian wywołanych śródmiąższową chorobą płuc (QILD) o 2,51% (95% CI: -4,00; -1,03, $p = 0,001$). u pacjentów w obu grupach (CYC i MMF). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zmniejszeniu/poprawie QILD grupa cyklofosfamidu (-2,66%) i mykofenolanu mofetylu (-2,38%), ($p = 0,88$).

Wykazano istotną statystycznie korelację między zmniejszeniem zmian wywołanych śródmiąższową chorobą płuc (QILD), a poprawą w procentowej zmianie natężonej pojemności życiowej płuc (FVC ang. forced vital capacity) ($p = -0,37$), zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide) ($p = -0,22$) oraz zmniejszeniem duszności ($p = -0,26$).

Kim 2016

Uzyskano zmniejszenie QILD o 3,9% w grupie cyklofosfamidu, a w grupie placebo wskaźnik QILD zwiększył się o 4,2% ($p = 0,01$).

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Volkman 2019

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 47 pacjentów w ramieniu CYC z badania SLS I oraz u 22 pacjentów z badania SLS II. Najczęściej w ramieniu CYC występowały takie działania niepożądane jak : leukopenia (u 19 pacjentów z badania SLS I i 30 z badania SLS II), neutropenia odpowiednio u 7 i 5 pacjentów, anemia u 4 i 13 pacjentów, krwimocz u 10 i 2 pacjentów oraz zapalenie płuc u 6 pacjentów z badania SLS I i u 4 pacjentów z badania SLS II.

W ramionach CYC z badania SLS I i SLS II większość ciężkich działań niepożądanych została oceniona przez Komitet Chorobowości i Śmiertelności i nie miała związku z leczeniem (72,3% z SLS I i 73,0% z SLS II). Liczba zgonów była większa w ramieniu CYC z badania SLS II ($n = 11$) w porównaniu z ramieniem CYC z badania SLS I ($n = 6$).

Huapaya 2019

Działania niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie AZA, niż w grupie MMF (33,3% vs. 13,6%; $P = 0,04$). Terapię przerwano u 17% pacjentów w grupie AZA oraz u 7,5% pacjentów w grupie MMF ($p = 0,04$).

W grupie AZA występowały takie działania niepożądane jak: zapalenie transaminowe (u 10 pacjentów, 15,2%), nudności (u 3 pacjentów, 4,5%), leukopenia (u 3 pacjentów, 4,5%), pancytopenia (u 1 pacjenta, 1,5%), zapalenie płuc (u 1 pacjenta, 1,5%), wysypka (u 1 pacjenta), biegunka (u 2 pacjentów, 3%).

W grupie MMF występowały takie działania niepożądane jak: zapalenie transaminowe (u 1 pacjenta, 2,3%), nudności (u 1 pacjenta, 2,3%), leukopenia (u 1 pacjenta), bezsenność (u 1 pacjenta), ból brzucha (u 1 pacjenta).

Oldham 2017

Przerwanie przyjmowania leków z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z oddychaniem wystąpiło odpowiednio u 27% i 5% pacjentów w grupie azatiopryny i mykofenolanu. Łączna częstość występowania działań niepożądanych wynosiła odpowiednio 0,013 i 0,015 dla azatiopryny i mykofenolanu IRR= 1,23 (95% CI: 0,49; 3,12; p = 0,66). W grupie AZA 15/54 (28%) pacjentów przerwało leczenie, a w grupie MMF 12/43 (28%) pacjentów. Odnotowano 3 zgony, 2 transplantacje i 17 hospitalizacji związanych z układem oddechowym w ciągu 1445,3 miesięcy przyjmowania azatiopryny. W grupie mykofenolanu mofetylu odnotowano 4 zgony, 1 przeszczep i 11 hospitalizacji związanych z układem oddechowym w ciągu 1236,6 miesięcy leczenia.

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 17.09.2019 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa.

W 2019 r. EMA podała nową treść informacji o produkcie zawierającym azatioprynę w ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania: na podstawie przeglądu literatury i danych dotyczących zgłoszeń przypadków oraz baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, komitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć dodatkowej korelacji między „zespołem Sweeta (ostrą gorączkową dermatozą neutrofilową)”, a stosowaniem azatiopryny i z tego względu zaleca dodanie tej choroby jako działania niepożądanego leku o częstości występowania „częstość nieznana” w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W odniesieniu do innych zagadnień nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów niż te wymienione w raporcie Agencji OT.434.53.2016.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
Behr 2018	J. Behr et al.: German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Update on Pharmacological Therapies 2017, Pneumologie, 2018
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Managing idiopathic pulmonary fibrosis, 2018
Badania pierwotne i wtórne	
Barba 2018	T. Barba et al.: Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis, Autoimmunity Reviews, 2018
Barnes 2018	H. Barnes et al.: Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease, Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD010908
Goldin 2018	J. Goldin et al.: Longitudinal Changes in Quantitative Interstitial Lung Disease on CT after Immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II, 2018, the American Thoracic Society
Huapaya 2019	J. A. Huapaya et al.: Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease, CHEST, 2019
Jee 2019	A. Jee et al.: Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD), Springer Nature Switzerland AG, 2019
Kim 2016	H. Kim et al.: Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment, Annals of the Rheumatic Diseases (ARD), 2016
Oldham 2016	J. Oldham 2016 et al.: Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease, Respiratory Medicine, 2016
Volkman 2019	E. Volkman et al.: Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II, The Journal of Rheumatology, 2019
Zheng 2019	J. Zheng et al.: Comparative efficacy and safety of immunosuppressive therapies for systemic sclerosis related interstitial lung disease: A Bayesian network analysis, MODERN RHEUMATOLOGY, 2019
Pozostałe publikacje	
OT.434.53.2016	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE VIS (azatiopryna), (data dostępu: 07.09.2019 r.)
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan (cyklofosfamid), (data dostępu: 07.09.2019 r.)
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran (azatiopryna), (data dostępu: 07.09.2019 r.)
PSUSA/00000275/201812	EMA, Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu (dostęp 17.09.2019 r.)
SRP 332/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 332/2016 z dnia 21 listopada 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL
SRP 333/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019	

5. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu

Produkt leczniczy, postać, dawka, zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	43,09	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	88,08	88,08	ryczałt	3,20

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search (((("Diffuse Parenchymal Lung Diseases"[Title/Abstract] OR „Interstitial Lung Disease\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumoni\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitides"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitis"[Title/Abstract] OR „Lung Disease, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonia\$, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitides, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitis, Interstitial"[Title/Abstract]))) OR "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh])) AND ((((((Sendoxan[Title/Abstract] OR B\$518[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Anhydrous"[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide, (\$) -Isomer"[Title/Abstract] OR Cytophosphan*[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Monohydrate"[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC\$26271[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract]))) OR "Cyclophosphamide"[Mesh]) OR cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (((“Azathioprine"[Mesh]) OR („Azathioprine Sodium"[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sodium Salt"[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sulfate"[Title/Abstract] OR Azothioprine[Title/Abstract] OR Immuran[Title/Abstract] OR Imuran[Title/Abstract] OR Imurel[Title/Abstract] OR „Sodium, Azathioprine"[Title/Abstract]))) OR azathiopr*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/08/01	<u>252</u>
#24	Search (((("Diffuse Parenchymal Lung Diseases"[Title/Abstract] OR „Interstitial Lung Disease\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumoni\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitides"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitis"[Title/Abstract] OR „Lung Disease, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonia\$, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitides, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitis, Interstitial"[Title/Abstract]))) OR "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh])) AND ((((((Sendoxan[Title/Abstract] OR B\$518[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Anhydrous"[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide, (\$) -Isomer"[Title/Abstract] OR Cytophosphan*[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Monohydrate"[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC\$26271[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract]))) OR "Cyclophosphamide"[Mesh]) OR cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (((“Azathioprine"[Mesh]) OR („Azathioprine Sodium"[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sodium Salt"[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sulfate"[Title/Abstract] OR Azothioprine[Title/Abstract] OR Immuran[Title/Abstract] OR Imuran[Title/Abstract] OR Imurel[Title/Abstract] OR „Sodium, Azathioprine"[Title/Abstract]))) OR azathiopr*[Title/Abstract]))	<u>2714</u>
#23	Search (((("Diffuse Parenchymal Lung Diseases"[Title/Abstract] OR „Interstitial Lung Disease\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumoni\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitides"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitis"[Title/Abstract] OR „Lung Disease, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonia\$, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitides, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitis, Interstitial"[Title/Abstract]))) OR "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh]	<u>62800</u>
#22	Search („Diffuse Parenchymal Lung Diseases"[Title/Abstract] OR „Interstitial Lung Disease\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumoni\$"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitides"[Title/Abstract] OR „Interstitial Pneumonitis"[Title/Abstract] OR „Lung Disease, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonia\$, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitides, Interstitial"[Title/Abstract] OR „Pneumonitis, Interstitial"[Title/Abstract])	<u>10757</u>
#21	Search "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh]	<u>57170</u>
#20	Search ((((((Sendoxan[Title/Abstract] OR B\$518[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Anhydrous"[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide, (\$) -Isomer"[Title/Abstract] OR Cytophosphan*[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Monohydrate"[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC\$26271[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract]))) OR "Cyclophosphamide"[Mesh]) OR cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (((“Azathioprine"[Mesh]) OR („Azathioprine Sodium"[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sodium Salt"[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sulfate"[Title/Abstract] OR Azothioprine[Title/Abstract] OR Immuran[Title/Abstract] OR Imuran[Title/Abstract] OR Imurel[Title/Abstract] OR „Sodium, Azathioprine"[Title/Abstract]))) OR azathiopr*[Title/Abstract]))	<u>91945</u>
#19	Search (((Sendoxan[Title/Abstract] OR B\$518[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Anhydrous"[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide, (\$) -Isomer"[Title/Abstract] OR Cytophosphan*[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Monohydrate"[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC\$26271[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR	<u>72472</u>

	Cyclophosphane[Title/Abstract])) OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR cyclophospham*[Title/Abstract]	
#18	Search cyclophospham*[Title/Abstract]	47627
#17	Search (Sendoxan[Title/Abstract] OR B\$518[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Anhydrous”[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide, (\$) -Isomer”[Title/Abstract] OR Cytophosphan*[Title/Abstract] OR „Cyclophosphamide Monohydrate”[Title/Abstract] OR Cytosan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR NSC\$26271[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract])	1550
#16	Search "Cyclophosphamide"[Mesh]	52569
#13	Search (("Azathioprine"[Mesh] OR („Azathioprine Sodium”[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sodium Salt”[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sulfate”[Title/Abstract] OR Azothioprine[Title/Abstract] OR Immuran[Title/Abstract] OR Imuran[Title/Abstract] OR Imurel[Title/Abstract] OR „Sodium, Azathioprine”[Title/Abstract])) OR azathiopr*[Title/Abstract])	22701
#12	Search azathiopr*[Title/Abstract]	15152
#11	Search („Azathioprine Sodium”[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sodium Salt”[Title/Abstract] OR „Azathioprine Sulfate”[Title/Abstract] OR Azothioprine[Title/Abstract] OR Immuran[Title/Abstract] OR Imuran[Title/Abstract] OR Imurel[Title/Abstract] OR „Sodium, Azathioprine”[Title/Abstract])	423
#10	Search "Azathioprine"[Mesh]	14423

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp azathioprine/	80701
2	"azathiopr*".ab,kw,ti.	23291
3	1 or 2	82828
4	exp cyclophosphamide/	178087
5	"cyclophospha* ".ab,kw,ti.	61712
6	4 or 5	184070
7	3 or 6	246895
8	exp interstitial lung disease/	67427
9	(lung disease,interstitial or diffuse interstitial pneumopathy or lung diseases,interstitial or pneumopathy,interstitial).ab,kw,ti.	147
10	8 or 9	67465
11	7 and 10	9843
12	exp "systematic review"/	217944
13	(systematic* and review).ab,kw,ti.	223819
14	12 or 13	302960
15	exp meta analysis/	171146
16	(analysis, meta or metaanalysis).ab,kw,ti.	8967
17	15 or 16	173411
18	exp randomized controlled trial/	554572
19	exp controlled clinical trial/	739693
20	18 or 19	739693
21	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5298541
22	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	9531837
23	21 and 22	2962184
24	20 or 23	3216661
25	14 or 17 or 20 or 24	3488282

26	11 and 25	1066
27	11 and 14	212
28	11 and 17	101
29	11 and 23	721
30	limit 26 to yr="2016 -Current"	287
31	limit 27 to yr="2016 -Current"	56
32	limit 29 to yr="2016 -Current"	204
33	limit 28 to yr="2016 -Current"	21

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1170
#2	(„Azathioprine Sodium” OR „Azathioprine Sodium Salt” OR „Azathioprine Sulfate” OR Azothioprine OR Immuran OR Imuran OR Imurel OR „Sodium, Azathioprine”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	66
#3	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5096
#4	(„Cyclophosphamide Anhydrous” OR Cytophosphan OR NSC\$26271 OR Neosar OR Cytophosphane OR Cyclophosphane OR Sendoxan OR Cytoxan OR „Cyclophosphamide Monohydrate” OR Procytox OR B\$518 OR Endoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#5	#1 OR #2	1216
#6	#3 OR #4	5192
#7	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees	725
#8	(„Diffuse Parenchymal Lung Diseases” OR „Interstitial Lung Disease\$” OR „Interstitial Pneumonia” OR „Interstitial Pneumonia\$” OR „Interstitial Pneumonitides” OR „Interstitial Pneumonitis” OR „lung Disease, Interstitial” OR „Pneumonia\$, Interstitial” OR „Pneumonitides, Interstitial” OR „Pneumonitis, Interstitial”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1624
#9	#7 OR #8	2043
#10	#5 OR #6	6296
#11	#9 AND #10 with Publication Year from 2016 to present, with Cochrane Library publication date from Sep 2016 to present, in Trials	11