



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

**Azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat**  
**we wskazaniach**  
**innych niż określone w ChPL**

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

aneks do raportu nr OT.434.56.2016

Data ukończenia: 18 września 2018 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>5</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	5
3.1.2. Ziarniniakowe choroby płuc – wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	5
3.1.1. Sarkoidoza – wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	6
<b>4. Źródła .....</b>	<b>8</b>
<b>5th Załączniki .....</b>	<b>9</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	14

## 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.434.56.2016, na podstawie którego zostały wydane opinie Rady Przejrzystości nr 332/2016, 333/2016 i 334/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych azatiopryna i metotreksat we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj. sarkoidoza i ziarniniakowe choroby płuc, oraz substancji czynnej cyklofosfamid we wskazaniu innym niż ujęte w ChPL, tj. sarkoidoza.

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.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.09.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. Poszukiwano aktualizacji wytycznych opisanych we wcześniejszym raporcie, w szczególności wytycznych EULAR oraz PTChP. Z uwagi na wielość wskazań dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline via PubMed, wykorzystując kwerendę dotyczącą wskazań, na którą nałożono ograniczenie dot. wytycznych.

Nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych. Odnaleziono wytyczne Harigai 2018, dotyczące jednak populacji japońskiej.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azatioprynę, metotreksat lub cyklofosfamid we wskazaniu sarkoidoza oraz preparatów zawierających azatioprynę lub metotreksat we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 9-10.09.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.09.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.56.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z sarkoidozą oraz ziarniniakowymi chorobami płuc<sup>1</sup>.

**Interwencja:** azatiopryna, metotreksat lub cyklofosfamid.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ww. substancji w analizowanych populacjach pacjentów.

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

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

#### 3.1.2. Ziarniniakowe choroby płuc – wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

##### Terrier 2018

W publikacji przedstawiono wyniki 60-miesięcznej obserwacji pacjentów z badania MAINRITSAN. W prospektywnym, jednoosrodkowym, niezaślepionym i randomizowanym badaniu MAINRITSAN porównano leczenie pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń, mikroskopowym zapaleniem naczyń oraz alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń z użyciem rytuksymabu (500 mg w dniach 0., 14., następnie w 6., 12. i 18. miesiącu) i metotreksatu (2 mg/kg/dzień przez 12 miesięcy, następnie 1,5 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy i 1 mg/kg/dzień przez 4 miesiące). Dodatkowo pacjenci w obydwu grupach otrzymywali prednizon. W badaniu wzięło udział 115 pacjentów, z czego 58 pacjentów otrzymywało azatioprynę, 57 rytuksymab. Ocenie po 60 miesiącach poddano 110 pacjentów (4 pacjentów zmarło, z jednym utracono kontakt).

Po 60 miesiącach w grupie azatiopryny 49,9% (95% CI 28,0-64,3%) pacjentów pozostawało bez ciężkiego nawrotu choroby vs. 71,9% (95% CI 61,2-84,6%) pacjentów w grupie rytuksymabu. Różnica była istotna statystycznie ( $p = 0,003$ ). Podobnie po 60 miesiącach w grupie azatiopryny 37,2% (95% CI 26,5-52,2%) pacjentów pozostawało bez jakiegokolwiek nawrotu vs. 57,9% (95% CI 46,4-72,2%) pacjentów w grupie rytuksymabu. Różnica również była istotna statystycznie ( $p = 0,012$ ). HR dla porównania odsetka poważnych nawrotów azatiopryna vs. rytuksymab wyniósł 2,51 (95% CI 1,35-4,69,  $p = 0,003$ ), a HR dla porównania odsetka wszystkich nawrotów 2,11 (95% CI 1,19-3,73,  $p = 0,012$ ). Obydwa wyniki były istotne statystycznie.

Po 60 miesiącach żyło 93,00% (95% CI 86,7-99,9%) pacjentów w grupie azatiopryny oraz 100% w grupie rytuksymabu. Różnica była istotna statystycznie ( $p = 0,045$ ). HR dla ciężkich zdarzeń niepożądanych azatiopryna vs. rytuksymab wyniósł 1,02 (95% CI 0,63-1,62). Różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,951$ ).

<sup>1</sup> Nie dotyczy cyklofosfamidu.

### Maritati 2017

Jednoośrodkowe, niezaślepienie badanie randomizowane porównujące metotreksat i cyklofosfamid w terapii podtrzymującej pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, mikroskopowym zapaleniem naczyń oraz alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń (pacjenci z niekorzystnym rokowaniem i/lub neuropatią obwodową). W celu uzyskania remisji wszystkim pacjentom podawano cyklofosfamid w dawce początkowej 2 mg/kg/dzień, trzykrotnie dożylnie metyloprednison w dawce 500 mg, następnie prednison w dawce 1 mg/kg/dziennie w pierwszym miesiącu, 0,5 mg/kg/dzień w drugim, 0,25 mg/kg/dzień w trzecim, następnie zmniejszane do 5 mg/dzień w miesiącu szóstym. Następnie pacjentów osiągających remisję losowo przyporządkowywano do grup otrzymujących metotreksat (w dawce początkowej 15 mg/tydzień, zwiększane do 0,3 mg/kg/tydzień, max. 20 mg/tydzień) lub cyklofosfamid (w dawce 1,5 mg/kg/dzień) przez 12 miesięcy. Pacjenci przyjmujący cyklofosfamid otrzymywali ponadto trimetoprim w dawce 80 mg/dzień oraz sulfametoksazol w dawce 400 mg/dzień. Pacjenci przyjmujący metotreksat otrzymywali z kolei kwas foliowy w dawce 5 mg/tydzień. Po zakończeniu 12-miesięcznego okresu podtrzymania remisji pacjenci przyjmowali prednison w dawce 5 mg/dzień. Pacjentów śledzono przez kolejne 12 miesięcy od zakończenia leczenia.

W badaniu wzięło udział 94 pacjentów, z czego 71 uzyskało remisję (27 z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, 14 z mikroskopowym zapaleniem naczyń i 30 z alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń) i przeszło do leczenia podtrzymującego. 33 podawano cyklofosfamid, 38 metotreksat. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odsetku nawrotów po 12 miesiącach (9 vs. 8% dla porównania cyklofosfamidu z metotreksatem,  $p = 1,00$ ), 18 miesiącach (odpowiednio 15 vs. 11%,  $p = 0,73$ ) oraz po 24 miesiącach (21 vs. 24%,  $p = 1,00$ ). Mediana czasu do nawrotu wynosiła 24 miesiące w obydwu grupach ( $p = 0,99$ ). Nie odnotowano innych, istotnych statystycznie różnic w porównywanych grupach w zakresie skuteczności.

Odnotowano dwa zgodny w grupie pacjentów przyjmujących cyklofosfamid i jeden zgon w grupie przyjmującej metotreksat. Odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w występowaniu leukopenii ( $p = 0,16$ ) na niekorzyść cyklofosfamidu oraz również nieistotną statystycznie różnicę w występowaniu infekcji na niekorzyść metotreksatu ( $p = 0,16$ ). Nie odnotowano innych, istotnych statystycznie różnic w porównywanych grupach w zakresie bezpieczeństwa.

### Puéchal 2017

W tym wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu udział wzięli pacjenci z mikroskopowym zapaleniem naczyń, alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń oraz guzkowym zapaleniem tętnic. 46 pacjentów trzymało azatioprynę (2 mg/kg/dzień, maksymalnie 200 mg/dzień), 49 placebo, przy czym wszyscy pacjenci otrzymywali glikokortykosteroidy (w dawce równoważnej 1 mg/kg/dzień prednizonu przez trzy tygodnie, maksymalnie 80 mg/dzień; dawka była stopniowo zmniejszana).

Po 24 miesiącach 47,8% pacjentów w grupie azatiopryny i 49% pacjentów w grupie placebo nie osiągnęło remisji lub doświadczyło nawrotu. Różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,86$ ). Odnotowano dwa zgodny w grupie placebo. 47,8% pacjentów w grupie azatiopryny i 46,9% pacjentów w grupie placebo doświadczyło jednego lub więcej zdarzenia niepożądanego.

## 3.1.1. Sarkoidoza – wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

### Hassine 2019

Badanie retrospektywne pacjentów z sarkoidozą z zajęciem kości. Publikacja skupiała się na charakterystyce pacjentów, w szczególności rodzaju zajętych kości. Wyniki dotyczące skuteczności ograniczały się do odsetka odpowiedzi (patrz tabela poniżej).

**Tabela 1. Rodzaj leczenia i liczba odpowiedzi w badaniu Hassine 2019**

Rodzaj leczenia	Liczba pacjentów (%)	Odpowiedzi (%)
Glikokortykosteroid	63 (71,5)	38 (60)
Wyłącznie glikokortykosteroid	44 (50)	25 (57)
Wyłącznie metotreksat	43 (49)	41 (95)
Wyłącznie hydroksychlorochina	25 (28)	20 (80)
Glikokortykosteroid + metotreksat	13 (15)	9 (69)
Inhibitor TNF-alpha	10 (11)	10 (100)
Azatiopryna	10 (11)	10 (100)

Rodzaj leczenia	Liczba pacjentów (%)	Odpowiedzi (%)
Cyklofosfamid dożylnie	7 (8)	7 (100)
Glikokortykosteroid + hydroksychlorochina	6 (7)	4 (67)
Mykofenolan	4 (4,5)	4 (100)
Talidomid	1 (1)	1 (100)
Rytuksymab	1 (1)	1 (100)
Brak leczenia	7 (8)	–

### Bitoun 2016

Retrospektywnie porównano pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat ( $n = 32$ ; mediana dawki 20 mg/tydzień) lub mykofenolan mofetylu ( $n = 14$ ; mediana dawki 2 g/dzień) przez co najmniej 3 miesiące w leczeniu neurosarkoidozy. W obydwu grupach podawano steroidy. Przed otrzymaniem metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu 26 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy, 10 cyklofosfamid, 2 hydroksychlorochinę i 2 azatioprynę.

W grupie metotreksatu odnotowano nawrót u 15 pacjentów (46,8%), a w grupie mykofenolan mofetylu u 11 pacjentów (78,6%). Różnica była istotna statystycznie ( $p = 0,058$ ). Mediana czasu do nawrotu wyniosła 11 miesięcy w grupie mykofenolan mofetylu i 28 miesięcy w grupie metotreksatu ( $p = 0,049$ ). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11 pacjentów przyjmujących metotreksat i u jednego pacjenta przyjmującego mykofenolan mofetylu ( $p = 0,12$ ).

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bitoun 2016	Bitoun S., D. Bouvry et al., Treatment of neurosarcoidosis. A comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil, <i>Neurology</i> 87, 2016
Hassine 2019	Hassine Ben I., C. Rein et al., Osseous sarcoidosis: A multicenter retrospective case-control study of 48 patients, <i>Joint Bone Spine</i> , 2019
Maritati 2017	Maritat F., F. Alberic et al., Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial, <i>PLoS One</i> , 2017
Puéchal 2017	Puéchal X., C. Pagnoux et al., Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors. A Randomized, Controlled Trial, <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> , vol. 69, no. 11, 2017
Terrier 2018	Terrier B., C. Pagnoux et al., Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides, <i>Ann Rheum Dis</i> , 2018

### Rekomendacje kliniczne

Harigai 2018	Harigai M., K. Nagasaka et al., 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis, <i>Modern Rheumatology</i> , 2018
--------------	---



## 5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
<b>Azathioprinum</b>								
<b>140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna</b>								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
<b>Cyclophosphamidum</b>								
<b>117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosamid</b>								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20
<b>Methotrexatum</b>								
<b>120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego</b>								
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	74,37	78,09	89,51	89,08	ryczałt	3,63
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	101,20	106,26	119,38	118,77	ryczałt	3,81
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	155,84	163,63	179,05	178,16	ryczałt	4,09
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	211,11	221,67	238,79	237,55	ryczałt	4,65
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	266,86	280,20	298,47	296,93	ryczałt	5,81
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	322,55	338,68	358,10	356,32	ryczałt	6,90
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt	3,84

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	372,60	391,23	412,39	412,39	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	521,64	547,72	572,34	572,34	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	670,68	704,21	732,29	732,29	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	819,72	860,71	892,25	892,25	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	894,24	938,95	972,22	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, tabl., 10 mg	100 tabl.	05055565744369	59,88	62,87	73,99	73,99	ryczałt	42,67
Methofill, tabl., 10 mg	50 tabl.	05055565744352	29,94	31,44	38,90	38,65	ryczałt	21,58
Methofill, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	05055565744161	14,97	15,72	20,53	19,33	ryczałt	11,87
Methofill, tabl., 2.5 mg	50 tabl.	05055565744154	7,48	7,85	10,83	9,66	ryczałt	6,50
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	18,63	19,56	24,52	22,27	ryczałt	5,45
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	24,84	26,08	32,04	29,69	ryczałt	5,55
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	31,05	32,60	39,44	37,12	ryczałt	5,52
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	37,26	39,12	46,81	44,54	ryczałt	5,47

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	43,47	45,64	54,18	51,96	ryczałt	5,42
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	49,68	52,16	61,28	59,39	ryczałt	5,09
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	55,89	58,68	68,37	66,81	ryczałt	4,76
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	62,10	65,21	75,48	74,23	ryczałt	4,45
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,55 ml	05055565736319	60,48	63,50	74,35	74,35	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346805	175,91	184,71	201,83	201,83	ryczałt	3,41
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346836	219,89	230,88	249,15	249,15	ryczałt	4,27
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	263,87	277,06	296,48	296,48	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17,5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346898	307,84	323,23	343,81	343,81	ryczałt	5,97
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7,5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346775	131,93	138,53	153,95	153,95	ryczałt	3,20
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	41,44	38,65	ryczałt	24,12
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	41,44	38,65	bezpłatny do limitu	2,79
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	21,80	19,33	ryczałt	13,14
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	21,80	19,33	bezpłatny do limitu	2,47
Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	05909991064303	63,03	66,18	77,30	77,30	ryczałt	42,67
Metotab, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	05909991064228	15,76	16,55	21,36	19,33	ryczałt	12,70
Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	05909991064266	47,27	49,63	59,09	57,98	ryczałt	33,11
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05909991252885	290,52	305,05	324,47	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt	3,20
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	05909990730346	64,26	67,47	78,59	77,30	ryczałt	43,96
Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	05909990111619	16,19	17,00	21,81	19,33	ryczałt	13,15

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

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 10.09.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Search (((((((Tuberculosis OR Mycobacterial disease OR Fungal Lung Diseases OR Sarcoidosis OR Berylliosis OR Churg-Strauss Syndrome OR Histiocytosis, Langerhans-Cell OR Wegener Granulomatosis OR Hypersensitivity pneumonitis OR Lymphocytic interstitial pneumonia OR Pneumonia, Aspiration OR Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]))) OR ""Wegener Granulomatosis""[Mesh]) OR ""Sarcoidosis, Pulmonary""[Mesh]) OR ""Granuloma""[Mesh])) AND (((((((Cyclophosphamide""[Mesh]) OR ""Methotrexate""[Mesh]) OR ""Azathioprine""[Mesh]) OR Azathiop*[Title/Abstract]) OR cyclophospha*[Title/Abstract]) OR methotre*[Title/Abstract])) AND (((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR ((Randomized Controlled Trial"" [Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[Mesh] OR ""Controlled Clinical Trial""))))))"	389
#2	,"Search (((((((Tuberculosis OR Mycobacterial disease OR Fungal Lung Diseases OR Sarcoidosis OR Berylliosis OR Churg-Strauss Syndrome OR Histiocytosis, Langerhans-Cell OR Wegener Granulomatosis OR Hypersensitivity pneumonitis OR Lymphocytic interstitial pneumonia OR Pneumonia, Aspiration OR Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]))) OR ""Wegener Granulomatosis""[Mesh]) OR ""Sarcoidosis, Pulmonary""[Mesh]) OR ""Granuloma""[Mesh])) AND (((((((Cyclophosphamide""[Mesh]) OR ""Methotrexate""[Mesh]) OR ""Azathioprine""[Mesh]) OR Azathiop*[Title/Abstract]) OR cyclophospha*[Title/Abstract]) OR methotre*[Title/Abstract])) AND (((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR ((Randomized Controlled Trial"" [Publication Type] OR ""Randomized Controlled Trials as Topic""[Mesh] OR ""Controlled Clinical Trial"")))))) Filters: Publication date from 2016/09/01"	49

**Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp granuloma/	46717
2	exp sarcoidosis/	33637
3	exp Wegener granulomatosis/	12598
4	(Tuberculosis or Mycobacterial disease or Fungal Lung Diseases or Sarcoidosis or Berylliosis or Churg-Strauss Syndrome or Histiocytosis, Langerhans-Cell or Wegener Granulomatosis or Hypersensitivity pneumonitis or Lymphocytic interstitial pneumonia or Pneumonia, Aspiration or Granulomatous Disease, Chronic).ab,kw,ti.	211119
5	1 or 2 or 3 or 4	265552
6	exp cyclophosphamide/	208191
7	exp methotrexate/	171670
8	exp azathioprine/	90159
9	"Azathiop*".ab,kw,ti.	26172
10	"cyclophospha*".ab,kw,ti.	72288
11	"methotre*".ab,kw,ti.	65779
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	391171
13	5 and 12	13450
14	limit 13 to randomized controlled trial	238
15	limit 13 to meta analysis	90
16	limit 13 to "systematic review"	176
17	14 or 15 or 16	430
18	17 and 2016:2020.(sa year).	125

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Granuloma] explode all trees	105
#2	MeSH descriptor: [Sarcoidosis] explode all trees	189
#3	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	66
#4	(Tuberculosis or Mycobacterial disease or Fungal Lung Diseases or Sarcoidosis or Berylliosis or Churg-Strauss Syndrome or Histiocytosis, Langerhans-Cell or Wegener Granulomatosis or Hypersensitivity pneumonitis or Lymphocytic interstitial pneumonia or Pneumonia, Aspiration or Granulomatous Disease, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8986
#5	#1 or #2 or #3 or #4	9078
#6	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5096
#7	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3787
#8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1170
#9	(Azathiop*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3310
#10	(Cyclophospha*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11630
#11	(Methotre*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10805
#12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	22822
#13	#5 and #12 with Cochrane Library publication date from Sep 2016 to present	280