



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,
- z wyjątkiem
idiopatycznego włóknienia płuc**

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

Raport nr: WS.4221.1.2022

Aneks do raportu nr OT.434.53.2016 oraz OT.4321.50.2019

Data ukończenia: 10.08.2022 r.

Zastosowane skróty:

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
APS	zespół antyfosfolipidowy (ang. <i>antiphospholipid syndrome</i>)
ASS	zespół antysyntetazowy (ang. <i>anti-synthetase syndrome</i>)
AZA	azatiopryna
CADM	klinicznie amiopatyczne zapalenie skórno-mięśniowe (ang. <i>clinically amyopathic dermatomyositis</i>)
ChPL	Charakterystyce Produktu Leczniczego
CNI	inhibitor kalcyneuryny (ang. <i>calcineurin inhibitor</i>)
CTD	choroby tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue diseases</i>)
CYC	cyklofosfamid
DBI	podstawowy indeks duszności (ang. <i>Baseline Dyspnea Index</i>)
DLCO	zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. <i>diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide (CO)</i>)
DM	zapalenie skórno-mięśniowe (łac. <i>dermatomyositis</i>)
dcSSc	twardzina układowa z uogólnionym stwardnieniem skóry (ang. <i>diffuse cutaneous systemic sclerosis</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GC	glukokortykoidy
GGO	zaciemnienia typu mlecznego szkła (uwidocznione w CT) (ang. <i>ground-glass opacity</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HAQ-DI	kwestionariusz oceny zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>)
HCQ	hydroksychlorochina
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. <i>high-resolution computed tomography</i>)
HSCT	przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>),
IBD	choroba zapalna jelit (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i>)
ILD	choroba śródmiąższowa płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimum clinically important difference</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
mRSS	zmodyfikowany wskaźnik Rodnana (ang. <i>modified Rodnan skin score</i>)
MTX	metotreksat
NSIP	nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>non-specific interstitial pneumonia</i>)
NYHA	skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca, zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PFT	test czynnościowy płuc (ang. <i>pulmonary function tests</i>)
PIP	postępujące śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>progressive interstitial pneumonia</i>)
PPF	postępujące włóknienie płuc (ang. <i>progressive pulmonary fibrosis</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i>)

PSL	prednizolon
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QLF	ilościowe zwłóknienie płuc (ang. <i>quantitative lung fibrosis</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RET	przestawiony podczas transfekcji (ang. <i>REarranged During Transfection</i>)
RP-ILD	szybko postępująca choroba śródmiąższowa płuc (ang. <i>rapidly progressive interstitial lung disease</i>)
RTX	rytuksymab
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SGRQ	kwestionariusz Szpitala św. Jerzego oceniający jakość życia pacjentów z chorobami układu oddechowego (ang. <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)
SSc	twardzina układowa (ang. <i>systemic sclerosis</i>)
TAC	takrolimus
TDI	pomiar zmian nasilenia duszności (ang. <i>Transitional Dyspnea Index</i>)
TK/CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TLC	całkowita pojemność płuc (ang. <i>total lung capacity</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.3. Badania pierwotne.....	10
3.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych.....	10
3.3.2. Wyniki badań pierwotnych	16
3.3.2.1. Cyklofosfamid	16
3.3.2.2. Azatiopryna	21
3.4. Badania wtórne	22
3.5. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA	30
4. Źródła.....	31
5. Załączniki.....	33
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	33
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	34

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 czynną azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu pozarejestracyjnym: śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL,
- nr OT.4321.50.2019, stanowiący aneks do raportu nr OT.434.53.2016, na podstawie których została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 303/2019 i nr 304/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie substancji czynnych azatiopryna oraz cyklofosfamid we wskazaniach pozarejestracyjnych: śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Źródło: ORP: 332/2016,333/2016; ORP: 303/2019, 304/2019; raporty: OT.434.53.2016, OT.4321.50.2019

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

- nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- 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, choroba Behçeta, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica 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.

Azatiopryna stosowana jest również u pacjentów dorosłych z nawrotową postacią stwardnienia rozsianego, jeśli wskazane jest stosowanie leczenia immunomodulującego, ale nie ma możliwości stosowania leczenia interferonem beta, lub jeśli w ramach wcześniejszego leczenia azatiopryną ustabilizowano przebieg choroby. Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w leczeniu miastonii uogólnionej.

Cyklofosfamid jest wskazany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w ostrej lub przewlekłej białaczce limfoblastycznej/limfocytowej, białaczce szpikowej, ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, 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.

Cyklofosfamid stosowany jest także w leczeniu zaawansowanego lub przerzutującego nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) oraz w leczeniu postępującej postaci nefropatii toczniowej.

Źródło: ChPL Azathioprine Vis, (azathioprinum), ChPL Imuran (azathioprinum); ChPL Jayempi (azathioprine), ChPL Endoxan (cyclophosphamidum), ChPL Cyclophosphamide Accord (cyclophosphamidum), ChPL Demacylan (cyclophosphamidum)

2. Rekomendacje kliniczne

W celu aktualizacji raportu Agencji nr OT.4321.50.2019, w dniu 19.07.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych dla leczenia śródmiąższowego zapalenia płuc (z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc), które należy do grupy chorób o nieznannej 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 wytyczne:

- Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego z 2021 roku (PTChP i PTA 2021), dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2,
- ATS/ERS/JRS/ALAT 2022, dotyczące postępowania z pacjentami z postępującym włóknieniem płuc (PPF) innym niż IPF.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTChP i PTA 2021 Polskie Towarzystwo Chorób Płuc i Polskie Towarzystwo Alergologiczne Polska zalecenia dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2	Rekomendacje dotyczące leczenia idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc u chorych po Covid-19: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie immunosupresyjne choroby śródmiąższowej płuc zwiększa ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu COVID-19, jak również ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w okresie rekonwalescencji. Dlatego decyzja o podjęciu leczenia de novo lub czasową zmianę na doustny GKS w dawce nieprzekraczającej 20 mg w przeliczeniu na prednizon. U osób cierpiących na choroby śródmiąższowe płuc, które wymagają włączenia leczenia immunosupresyjnego <i>de novo</i>, należy uważnie ocenić wskazania do takiego leczenia oraz bilans potencjalnych korzyści i ryzyk. Jeśli jest to możliwe (gdy przewidywane efekty leczenia są niepewne), powinno się wstrzymać z leczeniem, gdy jednak jest ono konieczne, rozpocząć je od GKS w dawce nie większej niż 20 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon). Pojawiły się liczne kontrowersje związane z leczeniem antyfibrotycznym i immunosupresyjnym . Istnieją dowody wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu i zgonu wśród osób cierpiących na chorobę śródmiąższową płuc zakażonych SARS-CoV-2, zwłaszcza otyłych i ze znacznie upośledzoną czynnością płuc. Osobom przyjmującym leki immunosupresyjne z powodu chorób śródmiąższowych należy zalecać stosowanie tych leków w minimalnych skutecznych dawkach. W razie zakażenia SARS-CoV-2 trzeba rozważyć u nich czasowe odstawienie leku, zmniejszenie jego dawki lub czasową zmianę na doustny GKS w dawce nieprzekraczającej 20 mg w przeliczeniu na prednizon. U osób cierpiących na choroby śródmiąższowe płuc, które wymagają włączenia leczenia immunosupresyjnego <i>de novo</i> , należy uważnie ocenić wskazania do takiego leczenia oraz bilans potencjalnych korzyści i ryzyk. Jeśli jest to możliwe (gdy przewidywane efekty leczenia są niepewne), powinno się wstrzymać z leczeniem, gdy jednak jest ono konieczne, rozpocząć je od GKS w dawce nie większej niż 20 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon).
ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 Świat	Postępujące włóknienie płuc (PPF) u dorosłych inne niż IPF: <ul style="list-style-type: none"> • Wydano warunkowe zalecenie dla nintedanibu u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie standardowe (za leczenie standardowe uznano m.in. leki immunosupresyjne, obserwację) (<i>suggest</i> - zalecenie warunkowe, dane niskiej jakości)

	<ul style="list-style-type: none">• Rekomenduje się badania nad skutecznością i bezpieczeństwem nintendanibu w określonych typach idiopatycznego postępującego włóknienia płuc innych niż IPF (<i>recommend</i>)• Zalecono dodatkowe badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu w objawiających się postępującym włóknieniem płuc (PPF) zarówno w:<ol style="list-style-type: none">1)ILD innych niż IPF w ogóle, jak i2) poszczególnych typach ILD innych niż IPF (<i>recommend</i>).
--	---

Skróty: IPF – idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*); GKS – glikokortykosteroidy; ILD – choroby śródmiąższowe płuc (ang. *interstitial lung diseases*); PPF – postępujące włóknienie płuc (ang. *progressive pulmonary fibrosis*),

3. Wskazanie dowodów naukowych na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym (śródmiąższowe zapalenie płuc, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.07.2022 r. w bazach informacji medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.50.2019. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania informacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci ze śródmiąższowym zapaleniem płuc, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc (IPF)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> Azatiopryna Cyklofosfamid 	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono.	-
Efekty zdrowotne (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu w analizowanej populacji pacjentów	Punkty końcowe inne niż określone w kryteriach włączenia tj. dot. farmakokinetyki
Rodzaj badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy Badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> Serie przypadków Badania obserwacyjne o małej liczebności próby (<20 pacjentów)
Inne ograniczenia	<ul style="list-style-type: none"> Prace opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.50.2019 Publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne jako pełne teksty publikacji Abstrakty konferencyjne z badań RCT 	<ul style="list-style-type: none"> Doniesienia konferencyjne inne niż określone w kryteriach włączenia Publikacje, dla których nie było dostępnego pełnego tekstu

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu u pacjentów z śródmiąższowymi zapaleniem płuc (z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc) zidentyfikowano:

- 6 badań wtórnych, w tym:
 - 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami (Ma 2021, Erre 2020, Florez-Suarez 2020),
 - 3 przeglądy systematyczne bez metaanaliz (Vonk 2021, Hoffman-Vold 2021, McPherson 2022);
- 11 publikacji, opisujących badania pierwotne:
 - RCT:
 - opisujące wyniki badania Scleroderma Lung Study II – SLS II: Volkmann 2020, Kim 2020;
 - opisujące wyniki analizy *post hoc* badań Scleroderma Lung Studies (SLS) I i II: Volkmann 2019;
 - obserwacyjne: Li 2019, Cho 2022, Arunsurat 2021, Yilmaz 2021, Ciaffi 2022, Kiboshi 2022, Benad 2022.

3.3. Badania pierwotne

3.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Cyklofosfamid			
<p>Volkman 2020</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann-La Roche/Genentech; Poszczególni autorzy otrzymali indywidualne granty na badania od: Rheumatology Research Foundation, the Scleroderma Foundation, the National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH oraz the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.</p> <p>Konflikt interesów: w publikacji zawarto informacje dot. potencjalnych konfliktów interesów autorów</p>	<p>Metodyka: RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (Scleroderma Lung Study II – SLS II)</p> <p>Cel: Ocena skuteczności cyklofosfamidu (CYC) w porównaniu do mykofenolanu mofetylu (MMF) u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD ang. interstitial lung disease associated with systemic sclerosis) w zakresie jakości życia (PRO – wyniki raportowane przez pacjenta).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYC doustnie przez 1 rok, a następnie przez 1 rok placebo <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF przez 2 lata <p>Czas trwania badania: 24 miesiące</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (18-75 lat) pacjenci ze SSc-ILD, • natężona pojemność życiowa płuc (FVC) – 45-80% wartości należnej, • obecność zmian zacienienia typu mlecznego szkła (GGO, ang. <i>ground glass opacities</i>) w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. <i>high resolution computed tomography</i>), • duszność wysiłkowa wg BDI Mahlera, • czas trwania choroby ≤7 lat od wystąpienia pierwszego objawu SSc innego niż objaw Raynauda. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie płucne, • klinicznie istotne nieprawidłowości w HRCT, których nie można przypisać SSc • palenie tytoniu w okresie poprzednich 6 mies., • dowód na znaczącą obturację dróg oddechowych (definiowaną jako FEV1/FVC ≤65%), <p>Liczba pacjentów: 142 (69 w grupie MMF; 73 w grupie CYC)</p>	<p>Skuteczność I-rzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana % należnej FVC mierzona co 3 m-ce przez 2 lata <p>II-rzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana punktacji HRCT • Wyniki kwestionariuszy pacjentów mierzące stan zdrowia, sprawność funkcjonalną, stan fizyczny i psychiczny – zbierane na początku badania oraz: co 3 miesiące (SF-36, HAQ-DI, LCQ, SGRQ), co 6 m-cy (TDI) lub po 12 i po 24 m-cach (GIT2.0) – wyniki po 24 miesiącach
<p>Kim 2020</p> <p>Źródło finansowania: granty od the National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH oraz the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH</p> <p>Konflikt interesów: w publikacji zawarto informacje dot. potencjalnych konfliktów interesów autorów</p>	<p>Metodyka: RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (Scleroderma Lung Study II – SLS II)</p> <p>Cel: Zbadanie zmian zachodzących w płucach specyficznych dla śródmiąższowej choroby płuc (ILD), zobrazowanych w badaniu HCRT, w odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne SSc-ILD.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYC doustnie (w dawce do 2 mg/kg mc. na dobę) przez 1 rok, a następnie placebo przez 1 rok <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF (zwiększanego do 1500 mg dwa razy na dobę) przez 2 lata <p>Czas trwania badania: 24 miesiące</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z SSc-ILD, którzy uczestniczyli w badaniu SLS II i mieli dostępne wyniki HRCT wykonanego na początku badania oraz po 2 latach od randomizacji. <p>Kryteria wykluczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC <45% wartości należnej, • Stosunek FEV1/FVC <65%, • nadciśnienie płucne według badania echokardiograficznego (ECHO) lub cewnikowania prawostronne serca (RHC) i ocenione przez badacza jako istotne klinicznie i uzasadniające leczenie farmakologiczne, • DLCO (ang. <i>diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide</i>) <40% 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiany w HRCT

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>przewidywanej (dopuszczalne 30-39% przewidywanej, jeśli echokardiografia i/lub HRCT nie wykazały nadciśnienia płucnego);</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne nieprawidłowości w HRCT, których nie można przypisać SSc; • palenie tytoniu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca; <p>Liczba pacjentów: 97 (47 – w grupie CYC, 50 – w grupie MMF)</p>	
<p>Volkman 2019</p> <p>Źródło finansowania: Prace częściowo wspierane przez NIH/NIAID i the Scleroderma Foundation (ERV); NHI/NIAMS; Bristol-Myers Squibb, Hoffmann-LaRoche</p> <p>Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Metodyka: analiza <i>post hoc</i> wyników 2 badań z randomizacją</p> <p>Cel: Ocena przeżycia i identyfikacja czynników predykcyjnych przeżycia u pacjentów z SSc-ILD, którzy uczestniczyli w badaniach SLS I i II.</p> <p>Interwencja: SLS I: CYC <u>doustnie</u> przez 1 rok SLS II: CYC doustnie przez rok + 1 rok placebo</p> <p>Komparator: SLS I: placebo SLS II: MMF przez 2 lata</p> <p>Czas trwania badania: 24 miesiące</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • czas trwania choroby ≤ 7 lat od wystąpienia pierwszego objawu SSc nie-Raynauda, • FVC 40-85% (SLS I) lub 40-80% (SLS II), • DLco $\geq 40\%$ (lub 30-39%, jeśli nie ma dowodów na klinicznie istotne nadciśnienie płucne), • obecność zmian zacienienia typu mlecznego szkła (GGO) w HRCT. <p>Liczba pacjentów: SLS I – 158 SLS II – 142</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>I-rzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie • FVC co 3 m-ce przez 2 lata <p>II-rzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLco mierzone co 3 miesiące przez 24 m-ce • HRCT klatki piersiowej na etapie włączenia do badania oraz 12 miesięcy w SLS I, oraz 24 miesiące w SLS II od randomizacji
<p>Li 2019</p> <p>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena wpływu CYC w skojarzeniu z prednizonem na ekspresję TNF-α w leczeniu pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc (ILD)</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w dawce 10 mg/podanie, 3 razy/dobę przez 4 kolejne tygodnie + CYC <u>dożylnie</u> 4 mg/kg, 1 raz/dobę przez 3 kolejne tygodnie, następnie stopniowe zmniejszanie dawki w zależności od stanu pacjenta. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w dawce 10 mg/podanie, 3 razy/dobę przez 4 kolejne tygodnie, następnie stopniowe zmniejszanie dawki w zależności od stanu pacjenta. <p>Czas trwania badania: prowadzone od stycznia 2010r. do grudnia 2017 r.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≤ 70 lat; • wczesne i pośrednie stadium ILD, • diagnoza na podstawie badań obrazowych klatki piersiowej, funkcji wentylacyjnych, dyfuzyjnych płuc, biopsji patologicznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne choroby układu oddechowego; • ostre krwawienie z przewodu pokarmowego • inne ciężkie choroby • zaburzenia komunikacyjne lub poznawcze. <p>Liczba pacjentów: 198 (101 w grupie interwencji; 97 w grupie kontrolnej)</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano na podstawie TK klatki piersiowej przed i po leczeniu, odnosząc się do odpowiednich kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja (CR): Zmiany docelowe częściowo zniknęły, a brzeg opłucnej był regularny. • Częściowa remisja (PR): Zmiany miały zmętnienia typu <i>ground-glass opacities</i>, ze zmniejszonymi prążkami i cieniami siateczkowatymi. • Choroba stabilna (SD): Brak istotnych zmian w zmianach docelowych. • Choroba postępująca (PD): W zmianach występowały zmętnienia typu <i>ground-glass</i>, ze zwiększonymi prążkami i cieniami siateczkowymi lub w zmianach występowały zmętnienia typu plaster miodu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> Kliniczny całkowity wskaźnik skuteczności – (CR + PR)/ (całkowita liczba przypadków) ×100%. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs
<p>Arunsurat 2021</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Metodyka: historyczne badanie kohortowe</p> <p>Cel: określenie skuteczności i bezpieczeństwa doustnej terapii CYC w SSc-ILD.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> CYC <u>doustnie</u>, w miesięcznej dawce: 600-750 mg/m² powierzchni ciała (8-10 tabl. co 2 tyg.) + prednizolon 10 mg/dzień przez 2 lata + Mesna doustnie w 80-100% dawki CYC <p>Okres trwania badania: od 1 stycznia 2012 r. do 1 października 2018 r.</p> <p>Mediana follow-up: 1,9 roku</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat, obecność zmian zacienienia typu mlecznego szkła (GGO) >20% w radiografii klatki piersiowej lub HRCT, lub FVC<70% wartości należnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Historia innych chorób śródmiąższowych płuc, chemioterapia w przeszłości rak pęcherza moczowego lub kamica dróg moczowych w wywiadzie <p>Liczba pacjentów: N=76</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>I-rzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie określona przez obecność jednego z czynników: <ul style="list-style-type: none"> stabilizacja lub poprawa w radiografii klatki piersiowej lub HRCT, brak spadku FVC > 10% wartości przewidywanej, brak spadku 6MWT >30 m, <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania SAEs.
<p>Yilmaz 2021</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: retrospektywne badanie kohortowe</p> <p>Cel: porównanie skuteczności CYC i RTX w leczeniu pacjentów z twardziną układową z zajęciem płuc (SSc-ILD).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> CYC <u>pozajelitowo</u> w dawce 1g/mies. przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co 2 miesiące przez 12 miesięcy, w przypadku odpowiedzi na leczenie kontynuacja leczenia przez kolejne 12 miesięcy raz na 4 miesiące. dimesna w dawce 400 mg, a następnie dwa razy co 4 godziny. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> RTX w cyklach raz na 6 miesięcy, 2 dawki (500-1000 mg dożylnie) w 2-tygodniowych odstępach. <p>Okres obserwacji: 24 mies.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak zajęcia płuc leczenie inne niż CYC lub RTX, leczenie CYC przed RTX, <24 mies. obserwacji lub brakuje danych <p>Liczba pacjentów: N=61 (34 w grupie CYC, 27 w grupie RTX)</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartości PFT (spirometria + DL_{CO}) przed leczeniem, oraz w 3., 6., 9., 12., 15., 18., 24. mies. leczenia, ustąpienie obaw choroby <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane
<p>Ciaffi 2022</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: Ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> ewolucji SSc-ILD u pacjentów z SSc leczonych HSCT (ocenianej za pomocą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości [HRCT]); 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów klasyfikacji SSc American College of Rheumatology/EULAR 2013, potwierdzonaILD w wyjściowym badaniu HRCT, 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany w HRCT i PFT zmiany wILD, na podstawie punktacji GGO i RET

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Konflikt interesów: Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> powiązania wyników testów czynnościowych płuc (PFT) z wynikami HRCT; czynników predykcyjnych dla redukcji ILD. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> CYC (dożylnie) 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie autologicznym HSCT lub dożylnym CYC przez co najmniej 6 miesięcy, wykonane HRCT na początku i po zakończeniu leczenia - dostępne do oceny. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak ILD w pierwszym badaniu HRCT, brak dostępności cyfrowych obrazów HRCT nadających się do oceny punktowej. <p>Liczba pacjentów: N=51 (n=20 w grupie HSCT, n=31 w grupie CYC)</p>	
<p>Benad 2022</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Dwóch autorów zgłosiło wystąpienie konfliktu interesów (praca w zespole doradczym firmy farmaceutycznej)</p>	<p>Metodyka: retrospektywne badanie kohortowe, jednoośrodkowe</p> <p>Cel: ocena skuteczności leczenia immunomodulacyjnego CYC i RTX w przypadku śródmiąższowej choroby płuc (ILD) u pacjentów z twardziną układową (SSc-ILD), zespołem antysyntetazowym (ASS-ILD) lub zespołem Sjögrena (SjS-ILD).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja 1: CYC <u>dożylnie</u> najczęściej 750 mg/m² pow. ciała, co 4 tygodnie Interwencja 2: RTX najczęściej 1 cykl [IQR 1–3] 2x1g z dwutygodniową przerwą zwykle w skojarzeniu (CYC, MTX, HCQ, GC lub AZA) i z premedykacją antyhistaminową oraz paracetamolem <p>Okres obserwacji: 2008-2018</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizowani pacjenci ze zdiagnozowaną CTD-ILD i przyjmujący leczenie dożylnie CYC lub RTX <p>Liczba pacjentów: 34 (28 z SSc-ILD, 2 z SjS-ILD, 4 z ASS-ILD)</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana FVC zmiana TLC <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs Poważne zdarzenia niepożądane ≤ 6 mies. po ostatniej dawce CYC lub jRTX
Azatiopryna			
<p>Cho 2022</p> <p>Źródło finansowania: MSIT (Ministry of Science and ICT), Korea, w ramach programu ICT Creative Consilience (IITP-2021-2020-0-10182) (NTIS 1711126102) nadzorowanego przez IITP (Institute for Information and Communications Technology Planning & Evaluation) i SMC-SKKU (Samsung Medical Center – Sungkyunkwan University) (SMO1201081).</p>	<p>Metodyka: retrospektywne badanie kohortowe</p> <p>Cel: określenie charakterystyki klinicznej nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc (NSIP, ang. <i>non-specific interstitial pneumonia</i>) z włóknieniem oraz czynników prognostycznych progresji, nawrotu i przeżycia.</p> <p>Interwencja: Leczenie prowadzono wg schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kortykosteroidy + azatiopryna - 94 (46%) pacjentów Kortykosteroidy – 52 (25%) Kortykosteroidy + cyklofosfamid <i>iv</i> – 23 (11%) Azatiopryna – 20 (10%). CYC <i>iv</i> – 6 (3%) Inne leczenie - 2 (1%) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza NSIP po chirurgicznej biopsji płuc między styczniem 1998 r. a styczniem 2018 r. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niekompletne dane, czas obserwacji <12 miesięcy. <p>Liczba pacjentów: 204</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progresja – występujący w ciągu 24 miesięcy pomimo leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi: <ul style="list-style-type: none"> względny spadek FVC ≥10% od wartości należnej, względny spadek FVC o 5% do mniej niż 10% wartości należnej i nasilenie objawów ze strony układu oddechowego lub nasilenie zwłóknienia w HRCT pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego i zwiększenie rozległości zwłóknienia. Nawrót – pogorszenie czynności płuc i wyników radiologicznych TK z lub bez

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Konflikt interesów: Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Średni czas leczenia wyniósł 17,8 mies. Pacjenci z łagodną chorobą bez objawów byli ściśle obserwowani bez leczenia - 7 pacjentów (3%). <u>Leczenie nawrotu (47 pacjentów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy z lub bez azatiopryną – 28 (60%) • Cyklofosfamid w comiesięcznych dożylnych pulsach – 6 (13%) • Kortykosteroidy + cyklofosfamid – 3 (6%) • Mykofenolan metylu – 1 • Tylko obserwacja - 9 <p>Okres obserwacji: I 1998 - 2020</p>		<p>pogorszenia objawów po całkowitym przerwaniu leczenia, wymagające ponownego zastosowania kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźniki przeżycia 1-, 5- i 10-letniego
<p>Kiboshi 2022</p> <p>Źródło finansowania: Brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: porównanie efektów terapeutycznych terapii skojarzonych prednizolonu (PSL) z takrolimusem (TAC) lub azatiopryną (AZA) w podaniu <u>doustnym</u> w postępującym śródmiąższowym zapaleniu płuc związanym z twardziną układową (SSc-PIP). Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja 1: TAC (3 mg/dobę) + PSL (0,2–0,5 mg/kg mc/d) • Interwencja 2: AZA (1–2 mg/kg mc/d) + PSL (0,2–0,5 mg/kg mc/d) <p>Dawka PSL była stopniowo zmniejszana wraz z poprawą wyników. Okres badania: dane pacjentów pochodziły z okresu od 10.2006 do 10.2018 r.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi • brak, lub niekompletne dane kliniczne przed badaniem i 12 mc po badaniu, • czas obserwacji <12 miesięcy. <p>Liczba pacjentów: N=36 (18 w grupie PSL+TAC, 18 w grupie PSL+AZA)</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • zmiany wskaźników (mierzone za pomocą badań krwi, funkcji oddechowych i HRCT): KL-6, FVC, DLco, objawy oddechowe oceniane za pomocą klasyfikacji Hugh-Jonesa (H-J), punktacja GGO i całkowity wynik włóknienia oceniane według systemu punktacji Kazerooni.

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ASS – zespół antysyntetazowy (ang. *anti-synthetase syndrome*), AZA – azatiopryna, CTD - choroby tkanki łącznej (ang. *connective tissue diseases*), CYC – cyklofosfamid, DLco - zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. *diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide (CO)*); DBI - podstawowy indeks duszności (ang. Baseline Dyspnea Index); FEV1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*), GC – glukokortykoidy, GGO – zaciemnienia typu mlecznego szkła (uwidocznione w CT) (ang. *ground-glass opacity*); HCQ - hydroksychlorochina, HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*), HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*), IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*), ILD – choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*), MMF – mykofenolan mofetylu, mRSS - zmodyfikowany wskaźnik Rodnana (ang. *modified Rodnan skin score*); MTX – metotreksat, NSIP – nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *non-specific interstitial pneumonia*), NYHA – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca, zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association), PIP – postępujące śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *progressive interstitial pneumonia*), PRO – wyniki raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*), PSL – prednizolon, PFT – test czynnościowy płuc (ang. *pulmonary function tests*); RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RET – przestawiony podczas transfekcji (ang. *REarranged During Transfection*); RTX – rytuksymab; SjS – zespół Sjögrena (ang. Sjögren syndrome); SSc – twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*); TAC – takrolimus, TK/CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); TLC – całkowita pojemność płuc (ang. *total lung capacity*).

3.3.2. Wyniki badań pierwotnych

3.3.2.1. Cyklofosfamid

Volkman 2020

Leczenie CYC i MMF doprowadziło do poprawy wyników w zakresie niektórych wyników raportowanych przez pacjentów (PRO, ang. *patients reported outcomes*) w zakresie oceny jakości życia, jednak nie odnotowano różnic pomiędzy grupami badania. Wyniki dla skal oceny jakości życia – *Transitional Dyspnea Index* (TDI) i *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) uległy poprawie w ciągu 2 lat, a 29% i 24% oraz 28% i 25% uczestników w grupach CYC i MMF spełniło warunki dla minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) określonej odpowiednio dla TDI i SGRQ. (Tabela 4)

Tabela 4. Liczba uczestników spełniających kryteria MCID w ramach skal oceny jakości życia w 12 i 24 miesiącu w badaniu SLS II.

PRO	n (%) at 12 Mo		<i>P</i> ^a	n (%) at 24 mo		<i>P</i> ^a
	CYC	MMF		CYC	MMF	
SF-36 PCS	19 (16.9)	17 (15.0)	0.55	18 (17.0)	18 (17.0)	1
SF-36 MCS	23 (20.4)	22 (19.5)	0.67	21 (19.8)	22 (20.8)	0.84
HAQ-DI	20 (17.7)	15 (13.3)	0.23	18 (17.0)	15 (14.2)	0.53
TDI	21 (21.9)	19 (19.8)	0.56	23 (29.1)	19 (24.1)	0.31
LCQ	17 (15.6)	11 (10.1)	0.17	16 (15.4)	13 (12.5)	0.51
SGRQ	31 (27.7)	28 (25.0)	0.44	29 (27.6)	25 (23.8)	0.5
UCLA GIT 2.0 (total score)	16 (14.3)	11 (9.8)	0.23	14 (13.3)	10 (9.52)	0.38

Abbreviation: CYC, cyclophosphamide; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; LCQ, Leicester Cough Questionnaire; MCID, minimum clinically important difference; MCS, mental component summary; MMF, mycophenolate mofetil; PCS, physical component summary; PRO, patient-reported outcome; SF-36, Short Form 36; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; SLS, Scleroderma Lung Study; TDI, Transitional Dyspnea Index; UCLA GIT 2.0, University of California, Los Angeles Gastrointestinal Tract 2.0.

^a*P* value for differences between treatment arms.

Wyjściowy odsetek FVC nie korelował z wyjściowym wskaźnikiem duszności lub SGRQ. Jednak wykazano słaby związek poprawy wskaźnika FVC % z poprawą w zakresie wskaźnika duszności (ocena na podstawie TDI) i SGRQ.

Leczenie CYC i MMF poprawiło ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z SSc-ILD. Zależność pomiędzy wskaźnikami raportowanymi przez pacjenta (PRO) w ramach skal oceny jakości życia a FVC była stosunkowo niska, co sugeruje, że wskaźniki PRO dostarczają dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, które nie są ujęte w ramach zmian w samym FVC w tej populacji pacjentów.

Kim 2020

W badaniu SLS II oceniano ilościowe zmiany występujące w zakresie wzorców zmian specyficznych dlaILD występujących w płucach w badaniu tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) uzyskanych na początku badania oraz po 2 latach od randomizacji pacjentów do grupy CYC (przez 1 rok, następnie placebo przez 1 rok) oraz grupy stosującej MMF (przez 2 lata). Określono 4 specyficzne wzorce dlaILD: zwłóknienie płuc (QLF, ang. *quantitative lung fibrosis*), zmiany typu plastra miodu (QHC, ang. *quantitative honeycomb*), zacinienia typu mlecznego szkła (QGG, ang. *quantitative ground glass*) i normalny obraz płuc (QNL, ang. *quantitative normal lung*).

47 pacjentów w grupie CYC i 50 pacjentów w grupie MMF miało dostępne wyniki wyjściowe i kontrolne badania HRCT. Odnotowano średnią poprawę pomiędzy wzorcamiILD odpowiednio w grupach CYC i MMF:

- zwłóknienie płuc → normalny obraz płuc – 21% i 19%;
- zacinienia typu mlecznego szkła → normalny obraz płuc – 30% i 28%;
- zwłóknienie płuc → zacinienia typu mlecznego szkła – 5% i 0,5%.

Tabela 5. Poprawa netto w zakresie wzorców ILD na podstawie zmian przejściowych.

Net improvement	Whole lung		Most severely affected lobe	
	CYC	MMF	CYC	MMF
$P_{GG \rightarrow NL} - P_{NL \rightarrow GG}$	$0.30 \pm 0.04^\dagger$	$0.28 \pm 0.03^\dagger$	$0.17 \pm 0.05^\ddagger$	$0.14 \pm 0.03^\S$
$P_{LF \rightarrow GG} - P_{GG \rightarrow LF}$	0.05 ± 0.03	0.005 ± 0.03	-0.006 ± 0.04	-0.07 ± 0.04
$P_{LF \rightarrow NL} - P_{NL \rightarrow LF}$	$0.21 \pm 0.02^\dagger$	$0.19 \pm 0.02^\dagger$	$0.12 \pm 0.04^\P$	$0.07 \pm 0.03^\#$

* Net improvements were determined by subtracting unfavorable transitional probabilities (such as the probability of moving from a normal [NL] lung pattern to a ground-glass [GG] pattern [$P_{NL \rightarrow GG}$]) from favorable ones (such as the probability of moving from a ground-glass pattern to a normal lung pattern [$P_{GG \rightarrow NL}$]). Values are the mean \pm SEM. ILD = interstitial lung disease; CYC = cyclophosphamide; MMF = mycophenolate mofetil; LF = lung fibrosis.

$^\dagger P < 0.001$ versus a net improvement of 0.

$^\ddagger P = 0.0008$ versus a net improvement of 0.

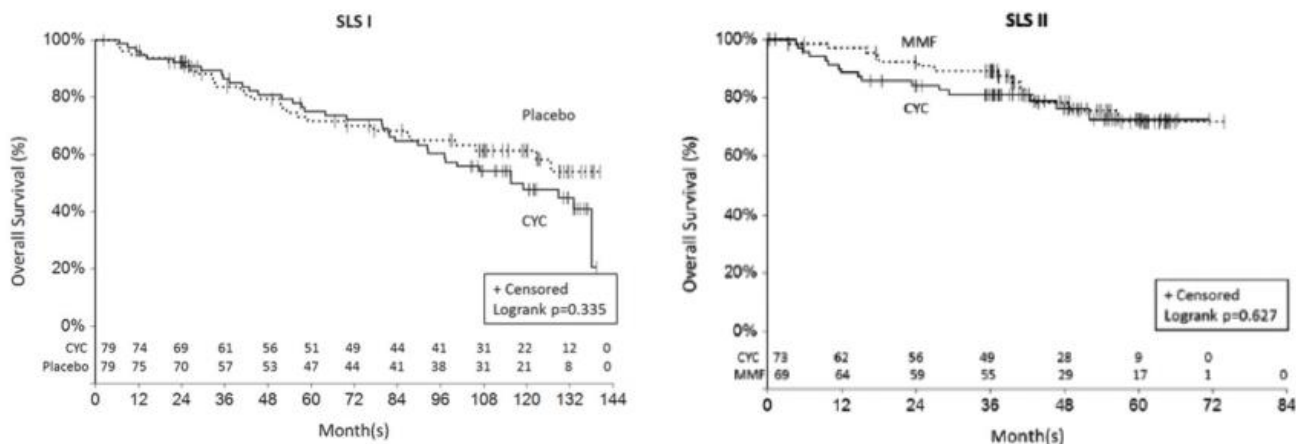
$^\S P = 0.0384$ versus a net improvement of 0.

$^\P P = 0.0009$ versus a net improvement of 0.

$^\# P = 0.017$ versus a net improvement of 0.

Volkman 2019

Po okresie mediany follow-up wynoszącym 8 lat, 42% pacjentów z badania SLS I zmarło, w przypadku znanej przyczyny zgonu najczęściej była ona przypisywana SSc. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie do zgonu pomiędzy ramionami leczenia w badaniach SLS I ($p=0,335$) oraz SLS II (0,627).



Wykres 1. Czas do zgonu od randomizacji dla pacjentów leczonych CYC i placebo (w badaniu SLS I) oraz CYC i MMF (w badaniu SLS II).

Wyższa wyjściowa ocena zmian skórnych, starszy wiek oraz spadek FVC i DLCO w ciągu 2 lat były niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności w badaniu SLS I. W ramach modelu Coxa zidentyfikowano te same czynniki predykcyjne dla śmiertelności w badaniu SLS II.

Tabela 6. Model czynników predykcyjnych dla zgonu w badaniu SLS I.

FVC Models			
	Cox Model using Baseline FVC as covariate	Cox Model using FVC as time-dependent covariate	Joint model using FVC as a time-dependent covariate
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Baseline MRSS	1.03 (1.01, 1.05) *	1.03 (1.01, 1.06) ***	1.03 (1.01, 1.06) ***
Age (years)	1.06 (1.04, 1.08) ****	1.06 (1.04, 1.08) ****	1.06 (1.03, 1.08) ****
FVC%-predicted	0.97 (0.95, 0.99) **	0.96 (0.94, 0.97) ****	0.97 (0.96, 0.98) ****
AIC	564	546	789

DLCO Models			
	Cox Model using Baseline DLCO as covariate	Cox Model using DLCO as time-dependent covariate	Joint model using DLCO as a time-dependent covariate
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Baseline MRSS	1.04 (1.01, 1.06) **	1.04 (1.02, 1.07) **	1.04 (1.01, 1.06) **
Age (years)	1.05 (1.03, 1.08) ****	1.05 (1.02, 1.07) ****	1.05 (1.03, 1.07) ****
DLCO%-predicted	0.98 (0.96, 1.00)	0.96 (0.95, 0.98) ****	0.96 (0.94, 0.98) ****
AIC	569	525	791

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001 **** P<0.0001

Definitions of abbreviations: HR = hazards ratio; AIC = Akaike information criterion; FVC = forced vital capacity; DLCO = single-breath diffusing capacity for carbon monoxide; MRSS = Modified Rodnan Skin Score.

Li 2019

Przed rozpoczęciem leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie FVC, FEV1, DLCO lub DLCO% ($p>0,05$). Po zastosowaniu leczenia pacjenci w grupie terapii skojarzonej (CYC+Prednizolon) mieli istotnie statystycznie wyższe FVC i FEV1 w porównaniu z grupą kontrolną (prednizolon), jednak istotnie niższe DLCO i DLCO% ($p<0,05$).

Tabela 7. Porównanie wskaźników funkcji płuc przed i po leczeniu między grupą leczenia skojarzonego oraz grupą kontrolną.

Group	FVC (l)	FEV1 (l)	DLCO (l)	DLCO (%)
Combined treatment group (n=101)				
Before treatment	2.48±0.57	2.06±0.71	5.64±2.84	66.51±13.12
After treatment	2.83±1.25	2.64±1.06	3.57±1.15	46.67±7.34
t	2.560	4.569	6.790	13.260
P-value	0.011	<0.001	<0.001	<0.001
Control group (n=97)				
Before treatment	2.49±0.46 ^a	2.04±0.54 ^a	5.61±2.79 ^a	65.82±12.89 ^a
After treatment	2.62±0.42 ^b	2.31±0.92 ^b	4.22±1.53 ^b	56.25±11.63 ^b
t	2.055	2.493	4.302	4.294
P-value	0.041	0.014	<0.001	<0.001

^aP>0.05, not significant compared with the combined treatment group before treatment. ^bP<0.05, statistically significant compared with the combined treatment group after treatment. FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in first second; DLCO, diffusing capacity of lung for carbon monoxide.

Nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie PR lub PD. Odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść leczenia skojarzonego w zakresie CR ($p=0,041$) i TER (ang. *total effective rate*) ($p=0,011$).

Tabela 8. Porównanie skuteczności w ramach odpowiedzi na leczenie (przed i po leczeniu) pomiędzy grupą leczenia skojarzonego, a grupą kontrolną [n (%)].

Treatment outcome	Combined treatment group (n=101)	Control group (n=97)	χ^2	P-value
CR	51 (50.50)	35 (36.08)	4.183	0.041
PR	35 (34.65)	33 (34.02)	0.009	0.925
SD	14 (13.86)	25 (25.77)	4.439	0.035
PD	1 (1.0)	4 (4.12)	1.974	0.160
Total effective rate	86 (85.15)	68 (70.10)	6.480	0.011

CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie reakcji żołądkowo-jelitowych, hiperglikemii i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego na korzyść stosowania leczenia skojarzonego ($p < 0,05$).

Arunsurat 2021

Większość pacjentów (78,6%) biorących udział w badaniu stanowili pacjenci z twardziną układową z uogólnionym stwardnieniem skóry (dcSSc, ang. *diffuse cutaneous systemic sclerosis*).

W 24. miesiącu leczenia 71% pacjentów uznano za odpowiadających na leczenie doustną terapią cyklofosfamidem. Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako obecność jednego z trzech następujących czynników:

- stabilizacja lub poprawa w radiografii klatki piersiowej lub HRCT,
- brak spadku FVC > 10% wartości przewidywanej,
- brak spadku 6MWT >30 m.

U większości pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie dostępne były dane dotyczące odpowiedzi radiograficznej a następnie odpowiednio FVC i 6MWT. Średnia poprawa FVC wyniosła 1 ml (SD 9,5). U dwóch pacjentów uzyskano rozbieżne odpowiedzi. Pierwszy z nich miał pogorszoną 6MWT, ale został uznany za odpowiadający na leczenie ze względu na odpowiedź radiograficzną i FVC. U drugiego pacjenta wykazano pogorszenie FVC, jednak został uznany za odpowiadającego na leczenie z powodu uzyskania odpowiedzi radiograficznej i 6MWT.

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie.

Parameters	Response	Total (N=76)
FVC or radiographic or 6MWT (%)	56 (71)	76
Radiographic and FVC (%)	18 (75)	24
Radiographic and 6MWT (%)	4 (66)	6
FVC and 6MWT (%)	14 (87)	16
FVC (%)	33 (80)	41
Radiographic (%)	41 (73)	56
6MWT (%)	15 (88)	17
FVC change, mean (SD) ml	+ 1 (9.5)	

Istniały niewielkie różnice w medianie całkowitej dawki kumulacyjnej CYC pomiędzy grupami reagującymi i nie reagującymi na leczenie (odpowiednio 17,5 g (IQR: 13,6 – 20,8) i 18,5 g (IQR: 13,6 – 20,8)).

Jedynym czynnikiem związanym z odpowiedzią na leczenie była ograniczona skórna SSc (OR: 7,69; 95% CI: 1,01; 339,68; $p=0,029$).

Ciężkie działanie niepożądane (ang. *serious side-effect*) w postaci krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego stwierdzono u 1 pacjenta. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono neutropenii gorączkowej, raka pęcherza moczowego oraz nowotworu hematologicznego.

Yilmaz 2021

Odnotowano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie ustąpienia objawów choroby (tj. kaszel, zjawisko Raynauada, owrzodzenie palców, biegunka i dysfagia) w grupie stosującej rytuksymab (względem CYC).

Tabela 10. Zmiana w zakresie objawów na koniec leczenia w grupie rytuksymabu oraz cyklofosfamidu.

Parameter	Complete resolution (n)	Decrease (n)	No change (n)	Worsening (n)	p
Dyspnea					0.11
Rituximab, n (%)	5 (18.5)	17 (63.0)	5 (18.5)	0 (0)	
Cyclophosphamide, n (%)	2 (5.9)	26 (76.5)	3 (8.8)	3 (8.8)	
Cough					0.004*
Rituximab, n (%)	12 (44.5)	9 (33.3)	6 (22.2)	0 (0)	
Cyclophosphamide, n (%)	4 (11.8)	25 (73.5)	5 (14.7)	0 (0)	
Raynaud's					0.001*
Rituximab, n (%)	8 (29.6)	8 (29.6)	11 (40.8)	0 (0)	
Cyclophosphamide, n (%)	1 (2.9)	4 (11.8)	28 (82.4)	1 (2.9)	
Digital ulcer					0.006*
Rituximab, n (%)	7 (26.0)	8 (29.6)	12 (44.4)	0 (0)	
Cyclophosphamide, n (%)	2 (5.9)	3 (8.8)	28 (82.3)	1 (3.0)	
Diarrhea					0.005*
Rituximab, n (%)	1 (3.7)	5 (18.5)	21 (77.8)	0 (0)	
Cyclophosphamide, n (%)	0 (0)	0 (0)	34 (100.0)	0 (0)	
Dysphagia					< 0.001*
Rituximab, n (%)	1 (3.7)	12 (44.4)	14 (51.9)	0 (0)	
Cyclophosphamide, n (%)	0	2 (5.9)	32 (94.1)	0	

* $p < 0.005$

Odnosząc się do różnic uzyskanych w wartościach FVC i FVC% w stosunku do wartości wyjściowych, odnotowano statystycznie istotny wzrost wartości FVC (mL) i FVC% po 12 miesiącach leczenia u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid w porównaniu z pacjentami otrzymującymi rytuksymab.

Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost wartości DLco oraz DLco% po 15 i 24 miesiącach leczenia u pacjentów otrzymujących RTX w porównaniu z grupą otrzymującą CYC (DLco: przed leczeniem: 10,9±4,2 mL/min/mmHg; 15 mies.: 11,6±3,0, 24 mies.: 12,3±3,6; DLco%: przed leczeniem: 44,4±12,8, 15 mies.: 50,7±12,3, 24 mies.: 50,8±12,1).

Działania niepożądane niewymagające przerwania stosowanego leczenia obserwowano u 3 pacjentów otrzymujących rytuksymab (łagodna leukopenia, zapalenie płuc, wysypka skórna) oraz u 2 pacjentów otrzymujących cyklofosfamid (zapalenie płuc, utrata włosów).

Ciaffi 2022

Średnia zmiana w całkowitej punktacji ILD wyniosła -5,1% (95% CI: -10,2; 0,0) w grupie leczonej HSCT ($p=0,050$), oraz -1,0% (95% CI: -4,3; 2,3) w grupie leczonej CYC ($p=0,535$).

Rok po HSCT średnia FVC wzrosła o 6,9% (95% CI 3,5, 10,4; $p < 0,001$), a średnia DLco o 1,7% (95% CI: 2,8; 6,3; $p=0,431$).

W grupie CYC średnia FVC wzrosła o 4,4% (95% CI: -0,5; 9,4; $p=0,077$), a średnia DLco o 2,3% (95% CI: -1,4; 6,0; $p=0,209$).

Stosując zdefiniowany punkt odcięcia 5% zmiany FVC% w celu określenia poprawy, stabilności lub progresji funkcji wentylacyjnej zaobserwowano: poprawę u 55% (n=11) pacjentów w grupie HSCT i 36% (n=11) w grupie CYC, stabilną chorobę u odpowiednio 40% (n=8) i 42% (n=13), oraz pogorszenie u odpowiednio 5% (n=1) i 16% (n=5) pacjentów.

Zmiana FVC% nie mogła być obliczona u 2 pacjentów z CYC ze względu na brak danych.

Benad 2022

Cyklofosfamid poprawił natężoną pojemność życiową płuc (FVC) o ponad 10% u 4 pacjentów, natomiast u 8 ustabilizował ją na poziomie od -0,4% do +3,25%. Rytuksymab stanowił terapię ratunkową u 14 pacjentów z SSc, a także był stosowany w leczeniu 4 pacjentów z ASS-ILD, 2 pacjentów z Sjs-ILD i 1 dodatkowego pacjenta z SSc-ILD (łącznie 21 pacjentów). Zastosowanie RTX przyniosło poprawę FVC o co najmniej 5% u 8 pacjentów oraz stabilizację u kolejnych 6 pacjentów (na poziomie od -0,1% do +3,5%).

U 6 pacjentów poddanych terapii cyklofosfamidem oraz u 8 pacjentów leczonych rytuksymabem wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane (*severe adverse events*). Zmarło 8 z 34 pacjentów, z czego połowa z przyczyn potencjalnie związanych z leczeniem.

3.3.2.2. Azatiopryna

Cho 2022

W badaniu wykazano znamienne statystycznie mniejsze ryzyko progresji i nawrotu choroby, które są czynnikami ryzyka śmiertelności, u pacjentów z włóknieniową NSIP z zachowaną czynnością płuc, limfocytozą w wynikach płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) oraz leczonych kortykosteroidami i azatiopryną.

Niskie DLco (<60%) wiązało się z istotnym statystycznie wyższym ryzykiem progresji lub nawrotu (skorygowany współczynnik ryzyka (HR): 1,739; 95% CI: 1,036; 2,921; p=0,036), natomiast występowanie limfocytozy w BAL (skorygowany HR: 0,592; 95% CI: 0,352; 0,994; p=0,047) oraz leczenie kortykosteroidami i azatiopryną (skorygowany HR: 0,556; 95% CI: 0,311; 0,995; p=0,048) były związane ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem. Progresja i nawrót choroby były jedynymi czynnikami istotnie związanymi z ryzykiem zgonu (skorygowany HR: 7,135; 95% CI: 1,499; 33,971; p=0,014).

Kiboshi 2022

W krótkim okresie obserwacji (12 miesięcy) poprawę odnotowano u 6/18 pacjentów (33,3%) w grupie PSL+TAC i 5/18 pacjentów (27,8%) w grupie PSL+AZA oraz stabilną chorobę u odpowiednio 12/18 (66,7%) i 13/18 (72,2%) pacjentów. W długim okresie obserwacji (36 miesięcy) zaobserwowano poprawę stanu u 4/11 pacjentów (36,4%) z grupy PSL+TAC i 2/12 pacjentów (16,7%) z grupy PSL+AZA, natomiast choroba pozostała stabilna u odpowiednio 7/11 (63,7%) i 9/12 pacjentów (75%).

W długim okresie (36 mies.) odnotowano znamienne statystycznie różnice w TFS (ang. *total fibrosis score*) na korzyść PSL+TAC względem PSL+AZA (mediana (IQR): -2,2 (-5,6 – -0,1) vs 0,6 (-1,6 – 3,2); p=0,017; wynik skorygowany o czas trwania choroby: mediana (IQR): -1,3 (-9,1 – -0,1) vs 0,7 (-2,6 – 9,4); p=0,025).

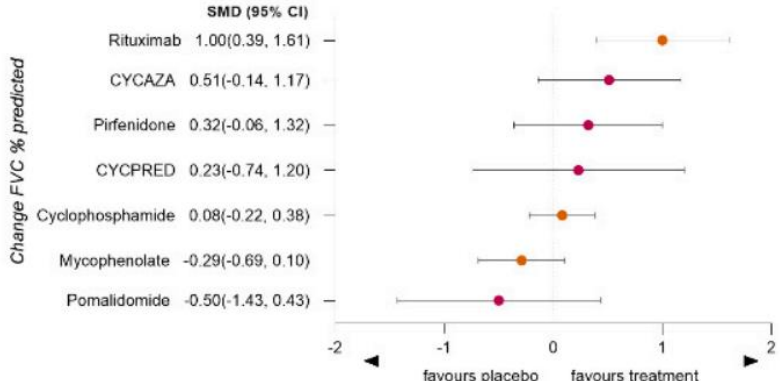
W grupie PSL+TAC u 2 pacjentów wystąpiły zakażenia podczas leczenia. - u 1. pacjenta 1,8 miesiąca po rozpoczęciu leczenia wystąpiła bezobjawowa wiremia cytomegalii, natomiast u 2. pacjenta 7,3 miesiąca po rozpoczęciu leczenia rozwinął się półpasiec. W okresie 12 miesięcy po podaniu leczenia obejmującego TAC, u 3 pacjentów rozwinęło się łagodne uszkodzenie nerek stopnia I, natomiast u kolejnych 3 pacjentów rozwinęło się uszkodzenie nerek stopnia I oraz u 1 pacjenta stopnia II. Nie odnotowano poważniejszych uszkodzeń nerek, które wymagały zmiany dawki TAC.

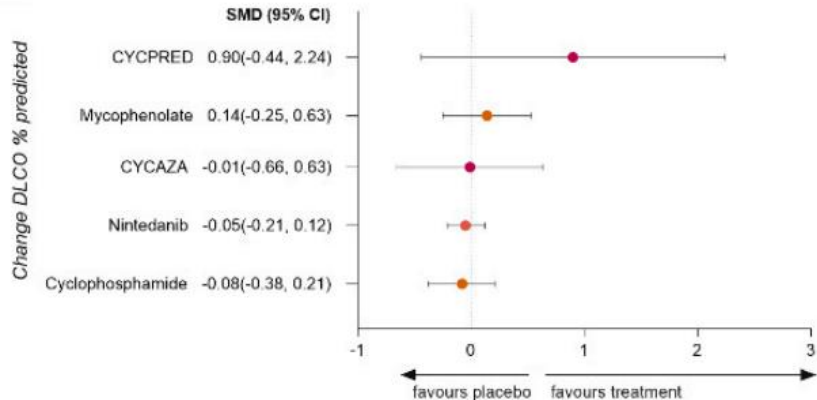
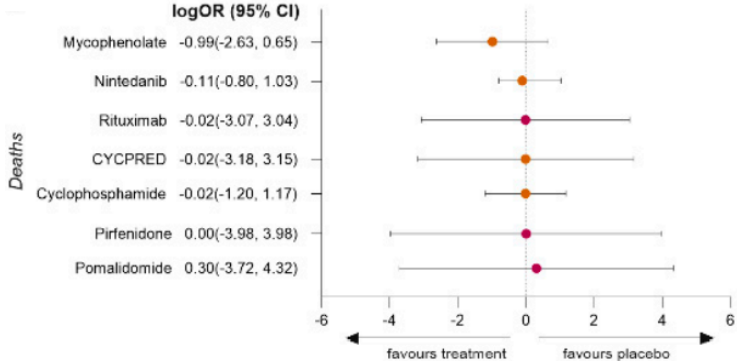
W grupie pacjentów leczonych PSL+AZA u 2 pacjentów wystąpiły infekcje podczas leczenia - 2,8 miesiąca po rozpoczęciu leczenia u 1. pacjenta wystąpiło oskrzelowe zapalenie płuc, natomiast u drugiego pacjenta w okresie 18,3 miesiąca po rozpoczęciu leczenia wystąpił półpasiec. Ponadto u 2 pacjentów wystąpiła łagodna leukopenia, która poprawiła się po zmniejszeniu dawki AZA. Nie odnotowano innych powikłań.

3.4. Badania wtórne

Tabela 11. Opis i wyniki badań wtórnych (przeglądy systematyczne).

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																																														
<p>Ma 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu (MMF) i cyklofosfamidu (CYC) u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD).</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Wyszukiwaniem objęto badania z lat 1990-2020 odnalezione w bazach PubMed i Embase.</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD)</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu (MMF) • cyklofosfamid (CYC) <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • I-rzędowe: procentowa zmiana FVC oraz DLco, • II-rzędowe: występowanie zdarzeń niepożądanych (AE) <p>Metodyka: Włączono 6 badań (424 pacjentów) spełniających kryteria włączenia (1 RCT, 3 prospektywne badania obserwacyjne i 2 retrospektywne badania obserwacyjne).</p>	<p>Skuteczność Wykazano brak znamienych statystycznie różnic w sumarycznej średniej ważonej różnicy (WMD) zmiany FVC w grupie MMF w porównaniu z grupą CYC wyniosła -1,17 (95% CI: -2,713; 0,373; p=0,137). oraz sumarycznej WMD zmiany DLco (2,245; 95% CI: 0,258; 4,232; p=0,027).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>n</th> <th>MMF Mean change</th> <th>SD</th> <th>n</th> <th>CYC Mean change</th> <th>SD</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Panopoulos²¹ 2013</td> <td>8</td> <td>2.2</td> <td>11.4</td> <td>8</td> <td>5.2</td> <td>12.4</td> <td>-3 (-14.672, 8.672)</td> <td>1.75</td> </tr> <tr> <td>Tashkin¹² 2016</td> <td>53</td> <td>2.19</td> <td>6.14</td> <td>51</td> <td>2.88</td> <td>6.17</td> <td>-0.69 (-3.056, 1.676)</td> <td>42.5</td> </tr> <tr> <td>shenoy²⁰ 2016</td> <td>34</td> <td>2.55</td> <td>4.64</td> <td>23</td> <td>4.35</td> <td>6.25</td> <td>-1.8 (-4.793, 1.193)</td> <td>26.57</td> </tr> <tr> <td>Frethiem¹⁸ 2017</td> <td>14</td> <td>2.3</td> <td>4.1</td> <td>21</td> <td>-0.3</td> <td>9.1</td> <td>2.6 (-1.845, 7.045)</td> <td>12.04</td> </tr> <tr> <td>Herrick¹⁷ 2017</td> <td>31</td> <td>3.2</td> <td>1.84</td> <td>57</td> <td>7.4</td> <td>20.22</td> <td>-4.2 (-9.489, 1.089)</td> <td>8.51</td> </tr> <tr> <td>Koneva¹⁹ 2018</td> <td>46</td> <td>1.9</td> <td>7.43</td> <td>36</td> <td>5.4</td> <td>14.68</td> <td>-3.5 (-8.754, 1.754)</td> <td>8.62</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-1.17 (-2.713, 0.373)</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity chi-squared = 5.20 (df = 5) p = 0.392 I-squared (variation in WMD attributable to heterogeneity) = 3.9% Test of WMD: z = 1.49 (p = 0.137)</p> <p>Wykres 2. Wykres typu forrest plot dla zmiany FVC.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>n</th> <th>MMF Mean change</th> <th>SD</th> <th>n</th> <th>CYC Mean change</th> <th>SD</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Panopoulos²¹ 2013</td> <td>8</td> <td>-6.2</td> <td>11.5</td> <td>10</td> <td>3.2</td> <td>12.6</td> <td>-9.4 (-21.221, 2.421)</td> <td>2.83</td> </tr> <tr> <td>Tashkin¹² 2016</td> <td>52</td> <td>-0.4</td> <td>8.86</td> <td>48</td> <td>-2.14</td> <td>8.66</td> <td>1.74 (-1.695, 5.175)</td> <td>33.47</td> </tr> <tr> <td>Frethiem¹⁸ 2017</td> <td>14</td> <td>1.8</td> <td>4.6</td> <td>21</td> <td>-2.1</td> <td>3.5</td> <td>3.9 (1.063, 6.737)</td> <td>49.08</td> </tr> <tr> <td>Herrick¹⁷ 2017</td> <td>31</td> <td>1.9</td> <td>10.51</td> <td>53</td> <td>1.8</td> <td>13.55</td> <td>0.1 (-5.096, 5.296)</td> <td>14.63</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2.245 (0.258, 4.232)</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity chi-squared = 5.77 (df = 3) p = 0.123 I-squared (variation in WMD attributable to heterogeneity) = 48% Test of WMD: z = 2.21 (p = 0.027)</p> <p>Wykres 3. Wykres typu forrest plot dla zmiany DLco.</p> <p>Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie MMF.</p>	Study	n	MMF Mean change	SD	n	CYC Mean change	SD	WMD (95% CI)	Weight (%)	Panopoulos ²¹ 2013	8	2.2	11.4	8	5.2	12.4	-3 (-14.672, 8.672)	1.75	Tashkin ¹² 2016	53	2.19	6.14	51	2.88	6.17	-0.69 (-3.056, 1.676)	42.5	shenoy ²⁰ 2016	34	2.55	4.64	23	4.35	6.25	-1.8 (-4.793, 1.193)	26.57	Frethiem ¹⁸ 2017	14	2.3	4.1	21	-0.3	9.1	2.6 (-1.845, 7.045)	12.04	Herrick ¹⁷ 2017	31	3.2	1.84	57	7.4	20.22	-4.2 (-9.489, 1.089)	8.51	Koneva ¹⁹ 2018	46	1.9	7.43	36	5.4	14.68	-3.5 (-8.754, 1.754)	8.62	Overall							-1.17 (-2.713, 0.373)	100	Study	n	MMF Mean change	SD	n	CYC Mean change	SD	WMD (95% CI)	Weight (%)	Panopoulos ²¹ 2013	8	-6.2	11.5	10	3.2	12.6	-9.4 (-21.221, 2.421)	2.83	Tashkin ¹² 2016	52	-0.4	8.86	48	-2.14	8.66	1.74 (-1.695, 5.175)	33.47	Frethiem ¹⁸ 2017	14	1.8	4.6	21	-2.1	3.5	3.9 (1.063, 6.737)	49.08	Herrick ¹⁷ 2017	31	1.9	10.51	53	1.8	13.55	0.1 (-5.096, 5.296)	14.63	Overall							2.245 (0.258, 4.232)	100
Study	n	MMF Mean change	SD	n	CYC Mean change	SD	WMD (95% CI)	Weight (%)																																																																																																																									
Panopoulos ²¹ 2013	8	2.2	11.4	8	5.2	12.4	-3 (-14.672, 8.672)	1.75																																																																																																																									
Tashkin ¹² 2016	53	2.19	6.14	51	2.88	6.17	-0.69 (-3.056, 1.676)	42.5																																																																																																																									
shenoy ²⁰ 2016	34	2.55	4.64	23	4.35	6.25	-1.8 (-4.793, 1.193)	26.57																																																																																																																									
Frethiem ¹⁸ 2017	14	2.3	4.1	21	-0.3	9.1	2.6 (-1.845, 7.045)	12.04																																																																																																																									
Herrick ¹⁷ 2017	31	3.2	1.84	57	7.4	20.22	-4.2 (-9.489, 1.089)	8.51																																																																																																																									
Koneva ¹⁹ 2018	46	1.9	7.43	36	5.4	14.68	-3.5 (-8.754, 1.754)	8.62																																																																																																																									
Overall							-1.17 (-2.713, 0.373)	100																																																																																																																									
Study	n	MMF Mean change	SD	n	CYC Mean change	SD	WMD (95% CI)	Weight (%)																																																																																																																									
Panopoulos ²¹ 2013	8	-6.2	11.5	10	3.2	12.6	-9.4 (-21.221, 2.421)	2.83																																																																																																																									
Tashkin ¹² 2016	52	-0.4	8.86	48	-2.14	8.66	1.74 (-1.695, 5.175)	33.47																																																																																																																									
Frethiem ¹⁸ 2017	14	1.8	4.6	21	-2.1	3.5	3.9 (1.063, 6.737)	49.08																																																																																																																									
Herrick ¹⁷ 2017	31	1.9	10.51	53	1.8	13.55	0.1 (-5.096, 5.296)	14.63																																																																																																																									
Overall							2.245 (0.258, 4.232)	100																																																																																																																									

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
			<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:30%;"></th> <th style="width:35%;">CYC</th> <th style="width:35%;">MMF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tashkin [12] 2016</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: 30/73 (41%) • Thrombocytopenia: 4/73 (5%) • Neutropenia: 5/73 (7%) • Anemia: 13/73 (18%) • Hematuria: 2/73 (3%) • Pneumonia: 4/73 (5%) • Serious adverse events related to treatment: 8/73 (11%) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: 4/69 (6%) • Thrombocytopenia: 0/69 (0%) • Neutropenia: 3/69 (4%) • Anemia: 8/69 (12%) • Hematuria: 3/69 (4%) • Pneumonia: 5/69 (7%) • Serious adverse events related to treatment: 3/69 (4%) </td> </tr> <tr> <td>Panopoulos [21] 2013</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate hair loss: 1/10 (10%) • Mild decrease in white blood cell count: 1/10 (10%) • Amenorrhea: 1/10 (10%) • Lower respiratory tract infection: 1/10 (10%) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 1/10 (10%) </td> </tr> <tr> <td>Shenoy [20] 2016</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 9/23 (39%) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 4/34 (12%) </td> </tr> <tr> <td>Koneva [19] 2018</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary hypertension: 8/21 (38%) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary hypertension: 1/14 (7%) </td> </tr> <tr> <td>Frethiem [18] 2017</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events: 19/36 (53%) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events: 12/46 (26%) </td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Skuteczność MMF w odniesieniu do poprawy FVC i DLco jest porównywalna do skuteczności CYC, jednak MMF jest preferowany ze względu na niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</p>		CYC	MMF	Tashkin [12] 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: 30/73 (41%) • Thrombocytopenia: 4/73 (5%) • Neutropenia: 5/73 (7%) • Anemia: 13/73 (18%) • Hematuria: 2/73 (3%) • Pneumonia: 4/73 (5%) • Serious adverse events related to treatment: 8/73 (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: 4/69 (6%) • Thrombocytopenia: 0/69 (0%) • Neutropenia: 3/69 (4%) • Anemia: 8/69 (12%) • Hematuria: 3/69 (4%) • Pneumonia: 5/69 (7%) • Serious adverse events related to treatment: 3/69 (4%) 	Panopoulos [21] 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate hair loss: 1/10 (10%) • Mild decrease in white blood cell count: 1/10 (10%) • Amenorrhea: 1/10 (10%) • Lower respiratory tract infection: 1/10 (10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 1/10 (10%) 	Shenoy [20] 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 9/23 (39%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 4/34 (12%) 	Koneva [19] 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary hypertension: 8/21 (38%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary hypertension: 1/14 (7%) 	Frethiem [18] 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events: 19/36 (53%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events: 12/46 (26%)
	CYC	MMF																			
Tashkin [12] 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: 30/73 (41%) • Thrombocytopenia: 4/73 (5%) • Neutropenia: 5/73 (7%) • Anemia: 13/73 (18%) • Hematuria: 2/73 (3%) • Pneumonia: 4/73 (5%) • Serious adverse events related to treatment: 8/73 (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia: 4/69 (6%) • Thrombocytopenia: 0/69 (0%) • Neutropenia: 3/69 (4%) • Anemia: 8/69 (12%) • Hematuria: 3/69 (4%) • Pneumonia: 5/69 (7%) • Serious adverse events related to treatment: 3/69 (4%) 																			
Panopoulos [21] 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate hair loss: 1/10 (10%) • Mild decrease in white blood cell count: 1/10 (10%) • Amenorrhea: 1/10 (10%) • Lower respiratory tract infection: 1/10 (10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 1/10 (10%) 																			
Shenoy [20] 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 9/23 (39%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower respiratory tract infection: 4/34 (12%) 																			
Koneva [19] 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary hypertension: 8/21 (38%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonary hypertension: 1/14 (7%) 																			
Frethiem [18] 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events: 19/36 (53%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events: 12/46 (26%) 																			
<p>Erre 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badania nie otrzymały finansowania zewnętrznego</p> <p><u>Konflikty interesów:</u> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Porównanie wpływu różnych metod leczenia z placebo na zmianę FVC, zmianę DLCO, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), przerwanie leczenia z powodu AE i śmiertelność w SSc-ILD.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Wyszukaniem objęto badania do dnia 14 kwietnia 2020 r. znalezione w bazach: Scopus; EU Clinical Trials Registry EudraCT; ClinicalTrials.gov; Web of Science (Web of Science Core Collection, Biological Abstracts, KCI, Korean Journal Database, MEDLINE, Russian Science Citation Index oraz SciELO Citation Index).</p>	<p>Populacja: kobiety i mężczyźni ≥ 18 r.ż., u których rozpoznano SSc-ILD</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu porównywano 8 interwencji (cyklofosfamid, mykofenolan, cyklofosfamid plus wysoka dawka prednizonu (CYC+PRED), cyklofosfamid a następnie azatiopryna (CYC+AZA), rytuksymab, pirfenidon, nintedanib i pomalidomid) <p>Komparator: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana w FVC % od wartości wyjściowej do 12 mies; • średnia zmiana w DLco % od wartości wyjściowej do 12 miesięcy; • liczba pacjentów z SAE; • liczba pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu AEs; 	<p>Skuteczność: W porównaniu z placebo tylko rytuksymab istotnie zmniejszał spadek FVC % (SMD=1,00; 95% CI: 0,39; 1,61). Skuteczność pozostałych metod leczenia, w tym cyklofosfamid i mykofenolanu, w zakresie zmniejszenia spadku FVC % nie różniła się istotnie od placebo (SMD: 0,51; 95% CI: -0,14; 1,17 dla CYC+AZA; SMD: -0,50; 95% CI: -1,43; 0,43 dla pomalidomidu). Dane dotyczące wyniku FVC dla nintedanibu nie były dostępne do analizy.</p>  <p>Wykres 4. Wykres typu forrest plot dla metaanalizy sieciowej w zakresie FVC %.</p> <p>Żadna z badanych terapii nie wpłynęła istotnie na DLco %, nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem placebo w zmniejszaniu spadku DLCO % (od SMD: 0,90 ; 95% CI: -0,44; 2,24 dla CYC+PRED do SMD: -0,08; 95% CI: -0,38; 0,21 dla cyklofosfamid).</p>																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność. <p>Metodyka: Do badania włączono 9 RCT (926 pacjentów) porównujących osiem interwencji z placebo w średnio rocznej obserwacji.</p>	 <p>Wykres 5. Wykres typu forrest plot dla metaanalizy sieciowej w zakresie DLco %.</p> <p>Bezpieczeństwo: Wyniki w zakresie bezpieczeństwa i śmiertelności nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy zastosowanym leczeniem a placebo. Cyklofosfamid i pomalidomid były gorzej tolerowane niż placebo, mykofenolan i nintedanib.</p> <p>Wykres 6. Wykres typu forrest plot dla metaanalizy sieciowej w zakresie SAEs.</p>  <p>Wykres 7. Wykres typu forrest plot dla metaanalizy sieciowej w zakresie występowania zgonów.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Węgiel autorów badania tylko rytuksymab istotnie zmniejszał spadek FVC w porównaniu z placebo. Konieczne są jednak badania head-to-head w celu potwierdzenia wyników i lepszego określenia profilu bezpieczeństwa różnych metod leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																																														
<p>Florez-Suarez 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikty interesów:</u> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności dostępnych metod leczenia farmakologicznego śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD) na podstawie testów czynnościowych płuc oraz wyników badań radiologicznych.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przeprowadzono przeszukanie literatury w EMBASE, PUBMED i Cochrane CENTRAL w celu zebrania badań opublikowanych między styczniem 2015 r. a 31 lipca 2019 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie SSc na podstawie kryteriów klasyfikacji ACR/EULAR z 2013r., rozpoznanie śródmiąższowej choroby płuc wtórnej do SSc. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid, mykofenolan mofetyl, tocilizumab, nintedanib, pirfenidon, rytuksymab, fresolimumab. <p>Komparator: placebo</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> FVC, DLco, tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT). <p>Metodyka</p> <p>Włączono 14 badań, wśród których zidentyfikowano 2 metaanalizy, 8 badań klinicznych, 3 retrospektywne kohorty i jedno zagnieżdżone badanie kontrolne.</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>W ramach oceny $>5\%$ zmniejszenia w zakresie FVC dla porównywania leczenia farmakologicznego vs placebo włączono 3 badania. Dane dla porównania CYC vs placebo pochodzą z badania Tashkin 2006, którego wyniki wskazują, że CYC był negatywnie związany z $>5\%$ spadkiem wartości FVC (OR=0,36; 95% CI: 0,17; 0,76 – mniejsza szansa na $>5\%$ spadek FVC w grupie CYC). W ramach badania Volkmann 2017 dla porównania MMF vs placebo wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść MMF w zakresie $>5\%$ spadku FVC (OR=0,22; 95% CI: 0,1; 0,48).</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują na istotny statystycznie negatywny związek stosowania środków farmakologicznych z $>5\%$ pogorszeniem FVC (OR=0,4; 95% CI: 0,21; 0,78; p=0,007 – zmniejsza szansa na $>5\%$ pogorszenie FVC przy zastosowaniu środków farmakologicznych). Wykorzystane badania charakteryzują się dużą heterogenicznością, co potwierdza wskaźnik I² = 70%.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log[Odds Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Odds Ratio</th> <th>Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1.1.1 Nintedanib</td> </tr> <tr> <td>Distler 2019</td> <td>-0.4308</td> <td>0.1991</td> <td>41.4%</td> <td>0.65 [0.44, 0.96]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>41.4%</td> <td>0.65 [0.44, 0.96]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.2 Cyclophosphamide</td> </tr> <tr> <td>Tashkin 2006</td> <td>-1.0217</td> <td>0.3828</td> <td>29.9%</td> <td>0.36 [0.17, 0.76]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>29.9%</td> <td>0.36 [0.17, 0.76]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.008)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.3 Mycophenolate mofetil</td> </tr> <tr> <td>Volkmann 2017</td> <td>-1.5141</td> <td>0.4023</td> <td>28.7%</td> <td>0.22 [0.10, 0.48]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>28.7%</td> <td>0.22 [0.10, 0.48]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 3.76 (P = 0.0002)</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.40 [0.21, 0.78]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 6.62, df = 2 (P = 0.04); I² = 70%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 2.71 (P = 0.007)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for subgroup differences: Chi² = 6.62, df = 2 (P = 0.04), I² = 69.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 8. Wykres typu forrest plot dla porównania leczenia farmakologicznego vs placebo w zakresie $>5\%$ pogorszenia FVC.</p> <p>Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy zastosowaniem środków farmakologicznych z $>10\%$ pogorszeniem FVC (OR=0,75; 95% CI: 0,42; 1,33; p=0,33).</p>	Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio	Odds Ratio					IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	1.1.1 Nintedanib						Distler 2019	-0.4308	0.1991	41.4%	0.65 [0.44, 0.96]		Subtotal (95% CI)			41.4%	0.65 [0.44, 0.96]		Heterogeneity: Not applicable						Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)						1.1.2 Cyclophosphamide						Tashkin 2006	-1.0217	0.3828	29.9%	0.36 [0.17, 0.76]		Subtotal (95% CI)			29.9%	0.36 [0.17, 0.76]		Heterogeneity: Not applicable						Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.008)						1.1.3 Mycophenolate mofetil						Volkmann 2017	-1.5141	0.4023	28.7%	0.22 [0.10, 0.48]		Subtotal (95% CI)			28.7%	0.22 [0.10, 0.48]		Heterogeneity: Not applicable						Test for overall effect: Z = 3.76 (P = 0.0002)						Total (95% CI)			100.0%	0.40 [0.21, 0.78]		Heterogeneity: Tau ² = 0.24; Chi ² = 6.62, df = 2 (P = 0.04); I ² = 70%						Test for overall effect: Z = 2.71 (P = 0.007)						Test for subgroup differences: Chi ² = 6.62, df = 2 (P = 0.04), I ² = 69.8%					
Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio	Odds Ratio																																																																																																																												
				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																																																																																																												
1.1.1 Nintedanib																																																																																																																																	
Distler 2019	-0.4308	0.1991	41.4%	0.65 [0.44, 0.96]																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			41.4%	0.65 [0.44, 0.96]																																																																																																																													
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)																																																																																																																																	
1.1.2 Cyclophosphamide																																																																																																																																	
Tashkin 2006	-1.0217	0.3828	29.9%	0.36 [0.17, 0.76]																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			29.9%	0.36 [0.17, 0.76]																																																																																																																													
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.008)																																																																																																																																	
1.1.3 Mycophenolate mofetil																																																																																																																																	
Volkmann 2017	-1.5141	0.4023	28.7%	0.22 [0.10, 0.48]																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			28.7%	0.22 [0.10, 0.48]																																																																																																																													
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 3.76 (P = 0.0002)																																																																																																																																	
Total (95% CI)			100.0%	0.40 [0.21, 0.78]																																																																																																																													
Heterogeneity: Tau ² = 0.24; Chi ² = 6.62, df = 2 (P = 0.04); I ² = 70%																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 2.71 (P = 0.007)																																																																																																																																	
Test for subgroup differences: Chi ² = 6.62, df = 2 (P = 0.04), I ² = 69.8%																																																																																																																																	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																		
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log[Odds Ratio]</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th>Odds Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1.2.1 Nintedanib</td> </tr> <tr> <td>Distler 2019</td> <td>-0.1985</td> <td>0.3176</td> <td>85.4%</td> <td>0.82 [0.44, 1.53]</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>85.4%</td> <td>0.82 [0.44, 1.53]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.2.2 Corticosteroids+ IV Cyclophosphamide followed by oral Azathioprine</td> </tr> <tr> <td>Hoyles 2006</td> <td>-0.7985</td> <td>0.7674</td> <td>14.6%</td> <td>0.45 [0.10, 2.03]</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>14.6%</td> <td>0.45 [0.10, 2.03]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Total (95% CI)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.75 [0.42, 1.33]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.52, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for subgroup differences: Chi² = 0.52, df = 1 (P = 0.47), I² = 0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 9. Wykres typu forest plot dla porównania leczenia farmakologicznego vs placebo w zakresie >10% pogorszenia FVC.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Farmakologiczne strategie leczenia SSc-ILD tego schorzenia opierają się przede wszystkim na stosowaniu leków immunosupresyjnych, z których najczęściej stosowane są CYC i MMF; przy czym MMF jest preferowany ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa. Inne leki są badane jako alternatywne, w tym RTX, oraz leki przeciwwłóknieniowe, takie jak nintedanib czy pirfenidon. Dowody w tym zakresie są nadal ograniczone i konieczne są dalsze badania w celu opracowania jednolitych zaleceń dotyczących leczenia.</p>	Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	1.2.1 Nintedanib						Distler 2019	-0.1985	0.3176	85.4%	0.82 [0.44, 1.53]		Subtotal (95% CI)			85.4%	0.82 [0.44, 1.53]	Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						1.2.2 Corticosteroids+ IV Cyclophosphamide followed by oral Azathioprine						Hoyles 2006	-0.7985	0.7674	14.6%	0.45 [0.10, 2.03]		Subtotal (95% CI)			14.6%	0.45 [0.10, 2.03]	Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)						Total (95% CI)									100.0%	0.75 [0.42, 1.33]		Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.52, df = 1 (P = 0.47); I ² = 0%						Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						Test for subgroup differences: Chi ² = 0.52, df = 1 (P = 0.47), I ² = 0%					
Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI																																																																																
1.2.1 Nintedanib																																																																																					
Distler 2019	-0.1985	0.3176	85.4%	0.82 [0.44, 1.53]																																																																																	
Subtotal (95% CI)			85.4%	0.82 [0.44, 1.53]																																																																																	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)																																																																																					
1.2.2 Corticosteroids+ IV Cyclophosphamide followed by oral Azathioprine																																																																																					
Hoyles 2006	-0.7985	0.7674	14.6%	0.45 [0.10, 2.03]																																																																																	
Subtotal (95% CI)			14.6%	0.45 [0.10, 2.03]																																																																																	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)																																																																																					
Total (95% CI)																																																																																					
			100.0%	0.75 [0.42, 1.33]																																																																																	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.52, df = 1 (P = 0.47); I ² = 0%																																																																																					
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)																																																																																					
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.52, df = 1 (P = 0.47), I ² = 0%																																																																																					

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Vonk 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Firma Boehringer Ingelheim International GmbH zapewniła finansowanie przeglądu systematycznego i wsparcia w zakresie pisania artykułów medycznych</p> <p><u>Konflikty interesów:</u> w publikacji zawarto informacje dot. konfliktu interesów autorów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności dostępnych metod leczenia SSc-ILD za pomocą interwencji farmakologicznych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeprowadzono przeszukanie bazy danych PubMed od 1 stycznia 1990r. do 23 marca 2020r., wyszukiwanie zostało zaktualizowane 15 grudnia 2020 roku.</p>	<p>Populacja: SSc-ILD</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencje farmakologiczne w leczeniu SSc-ILD tj: • mykofenolan, • nintedanib, • cyklofosfamid (<i>iv</i> lub <i>po</i>, często podawany równocześnie ze sterydami), • tocilizumab. <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC • tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) <p>Metodyka: 77 publikacji zostało poddanych pełnemu przeglądowi. Zidentyfikowano 45 badań w SSc-ILD. 13 badań obejmowało dane SSc-ILD jako część większej populacji pacjentów, przy czym w 8 z nich uwzględniano wyniki dotyczące SSc-ILD przedstawione oddzielnie. Zidentyfikowano 13 różnych interwencji farmakologicznych, które pogrupowano według rodzaju badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • III fazy dla nintedanibu (N=576) i cyklofosfamid (N=158), • II fazy dla MMF (N=142), • RCT II fazy dla tocilizumabu (N=87), • III fazy we wczesnym stadium dcSSc z podwyższonymi markerami zapalnymi (N=210). 	<p>Skuteczność:</p> <p>Czynność płuc: Spośród 33 badań, 28 przedstawiło dane dotyczące czynności płuc. W SLS I odnotowano mniejszy spadek FVC % po 12 miesiącach w ramieniu z CYC (n=79) w porównaniu z placebo (n=79) ($1,0 \pm 0,92$ vs $2,6 \pm 0,9$). Średnia bezwzględna różnica w FVC % w 12 miesiącu dla CYC w porównaniu z placebo wynosiła 2,53% (95% CI: 0,28; 4,79; $p < 0,03$); różnica widoczna również w 24 miesiącu. Porównanie grup CYC z badań SLS I i SLS II przy użyciu inferencji modelu wspólnego, wykazało istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych czynności płuc w okresie 3-12 miesięcy, ale nie w późniejszej ocenie. W badaniach (m. in. Davas 1999) odnotowano, że więcej pacjentów wykazało poprawę funkcji płuc w przypadku terapii cyklofosfamidem podanym dożylnie (7/8) niż przy zastosowaniu cyklofosfamidu w podaniu doustnym (3/8), chociaż bezpośrednie porównania nie były możliwe ze względu na różne wzorce HRCT. Natomiast m. in. w badaniu Bruni 2020 stwierdzono brak różnicy zarówno w zakresie funkcji płuc, jak i w progresji ILD (doustnie n=149, dożylnie n=153). W kilku badaniach zaobserwowano, że leczenie cyklofosfamidem podanym dożylnie było szczególnie skuteczne w krótkim okresie u pacjentów z zapaleniem pęcherzyków płucnych, co w tym czasie wiązało się z poprawą lub stabilizacją FVC i DLco. Podczas gdy w badaniu SLS I wykazano poprawę/stabilizację czynności płuc tylko w ciągu pierwszych 3-12 miesięcy, w innych mniejszych badaniach poprawa czynności płuc utrzymywała się przez 2-4 lata, ze średnią zmianą FVC % wynoszącą od -4,45% do +5,0%.</p> <p>Wzorzec HRCT: W 16 badaniach odnotowano wyniki HRCT poza wartościami wyjściowymi. Wyniki były niespójne między badaniami, przy czym niektóre wykazały sprzeczne dane lub wzorce HRCT, które nie uległy poprawie po leczeniu cyklofosfamidem, podczas gdy inne wykazały stabilizację/poprawę wyników HRCT. W SLS I, poprawa FVC była skorelowana z poprawą wyników QLF po 12 miesiącach leczenia cyklofosfamidem (n=41): -0,40 ($p=0,0003$) dla najwyższej strefy punktowej QLF w punkcie wyjściowym i 0,33 ($p=0,003$) dla całego płuca. Leczenie cyklofosfamidem (n=49) istotnie wpłynęło także na poprawę wyników HRCT przy skorygowaniu o zmienne (OR: 3,26, 95% CI: 1,30; 8,17; $p=0,012$). Nie stwierdzono korelacji między wyjściowym maksymalnym wynikiem zwłóknienia ocenianych w regionach płuc a wynikami włóknienia (OR: 0,81; 95% CI: 0,52; 1,25; $p=0,331$), a także nie stwierdzono wpływu leczenia na zaciemnienie typu mlecznego szkła uwidocznionego w CT i zmian typu plaster miodu. Badania wykazały, że wyjściowe wyniki HRCT dla zmian typu matowej szyby (<i>ground glass</i>) nie były predyktorem efektu terapeutycznego cyklofosfamidem w zakresie poprawy czynności płuc (n=75)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W przypadku CYC pewność dowodów była bardzo niska lub niska (23/33 referencje). <u>W badaniach wyższej jakości nie stwierdzono istotnego wpływu CYC na FVC % w ciągu 12 miesięcy; stwierdzono natomiast istotną poprawę w zakresie zwłóknienia w skanach HRCT. Dowody umiarkowanej jakości wykazały, że cyklofosfamid znacząco poprawił wskaźnik oceny zdrowia (HAQ-DI) w ciągu 12 miesięcy, przy czym u większego odsetka pacjentów uzyskano minimalnie istotną klinicznie różnicę.</u></p>
<p>Hoffman-Vold 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: podsumowanie i ocena danych naukowych dotyczących postępowania z pacjentami ze śródmiąższową</p>	<p>Populacja: Pacjenci z SSc-ILD</p> <p>Metodyka:</p>	<p>Wyniki: W badaniach włączonych do przeglądu dominującą opcję terapeutyczną stanowiły leki immunosupresyjne (w monoterapii i skojarzeniu). Nie odnaleziono żadnych dowodów, ani zaleceń dotyczących tego, kiedy i jak należy zwiększać dawki leków.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Konflikt interesów: Wskazano powiązania autorów mogące stanowić źródło konfliktu interesów</p>	<p>chorobą płuc związaną z twardziną układową (SSc-ILD)</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p>Wyszukiwaniem objęto bazy: EMBASE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews i Cochrane Central Register of Controlled trials (publikacje od stycznia 2012 r. do kwietnia 2018 r.), uwzględniono też literaturę szarą w jęz. angielskim (z lat 1992–2011, wyszukiwanie w Google Scholar)</p>	<p><u>Włączono:</u> 280 publikacji, w tym wytyczne, metaanalizy, RCTs i badania obserwacyjne dot. stratyfikacji ryzyka, badań przesiewowych, diagnostyki, leczenia, postępowania u pacjentów z SSc-ILD</p> <p><u>Wykluczono</u> badania dot. zabiegu chirurgicznego jako komparatora, artykuły przeglądowe, redakcyjne, listy, komentarze, badania na zwierzętach, badania przedkliniczne i opisy pojedynczych przypadków.</p>	<p>W badaniu SLS I wykazano, że leczenie CYC poprawiło czynność płuc (osiągnięty wskaźnik procentowy wartości należnej FVC (FVC %) w porównaniu z placebo u pacjentów z SSc-ILD po upływie 1 roku. W innym badaniu (Hoyles 2006) zaobserwowano trend zwiększonej skuteczności niskich dawek prednizolonu i dożylnego CYC, a następnie doustnej azatiopryny w porównaniu do placebo.</p> <p>Istnieją również dowody o umiarkowanej wiarygodności na korzyść stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF). W badaniu SLS II stwierdzono, że leczenie CYC przez 1 rok lub MMF przez 2 lata spowodowało znaczącą poprawę w zakresie określonych wcześniej wskaźników czynności płuc (FVC %), obrazów płuc, duszności i choroby skóry. MMF był lepiej tolerowany i mniej toksyczny, jednak w tym badaniu nie udało się osiągnąć pierwotnego punktu końcowego, jakim była wyższość 2-letniego leczenia MMF nad 1-letnim leczeniem CYC, a brak jest innych RCT dot. MMF. Dane te potwierdzają skuteczność obu metod leczenia postępującej SSc-ILD oraz przewagę MMF, ponieważ jest on lepiej tolerowany i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych.</p> <p>U odpowiednio dobranych pacjentów z szybko postępującą SSc zagrożonych niewydolnością narządów, należy rozważyć przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Poprawa w zakresie FVC była widoczna i utrzymywała się podczas 2-letniej obserwacji; jednak wskaźnik zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniu Nakamura 2018 wyniósł 43% i obejmował dwóch (14%) pacjentów z ciężką kardiomiopatią, z czego jeden przypadek był śmiertelny (dowody wysokiej jakości).</p> <p>Dowody umiarkowanej jakości przemawiają za stosowaniem rytuksymabu jako potencjalnej terapii w SSc-ILD.</p> <p>Dowody umiarkowanej jakości wskazują, że ważną metodą leczenia ściśle określonych pacjentów z ILD lub tętnicznym nadciśnieniem płucnym jest przeszczep płuc.</p> <p>Zidentyfikowano wysokiej jakości dowody na nieskuteczność bostentanu.</p> <p>Nie oceniano leczenia nefarmakologicznego.</p> <p>Wnioski autorów: Chociaż leczenie immunosupresyjne jest uważane za leczenie pierwszego rzutu, jest ono częściowo związane z działaniami niepożądanymi, a wyniki obserwacji długoterminowych są ograniczone. Należy kontynuować badania nowych terapii i biomarkerów w odpowiednio kontrolowanych badaniach klinicznych.</p>
<p>McPherson 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> zidentyfikowanie dostępnych metod terapeutycznych w leczeniu z klinicznie amiotycznego zaplenia skórno-mięśniowego (CADM) z obecnością przeciwciał MDA-5 oraz podsumowanie dowodów dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p>Wyszukiwaniem objęto bazy: PubMed/Medline, Scopus, Cochrane, and EMBASE od początku do kwietnia 2021</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą śródmiąższową płuc (ILD lub RP-ILD) związaną z CADM lub DM z obecnymi przeciwciałami MDA-5 poddani leczeniu</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie CADM/DM - ILD (RP-ILD) z obecnością przeciwciał MDA-5 <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa stanu układu oddechowego, śmiertelność w okresie 6 miesięcy, 1 roku lub dłuższym, remisje, nawroty choroby działania niepożądane. 	<p><u>Wyniki:</u> W badaniach, w których stosowano leczenie skojarzone z wysokimi dawkami kortykosteroidów, doustnymi CNI i CYC podanym dożylnie u 14 pacjentów z pozytywnym wynikiem anti-MDA-5 osiągnięto znaczną poprawę wskaźnika przeżycia na poziomie 75% w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (konwencjonalna terapia) gdzie wykazano przeżycie na poziomie 28,6% (Nakashima 2011, Nakashima 2016).</p> <p>Badano także rolę potrójnej terapii kortykosteroidami, TAC i CYC w podaniu dożylnym u 12 pacjentów z dodatnim wynikiem anti-MDA-5 RP-ILD. Stwierdzono, że wszyscy pacjenci mieli remisję RP-ILD po średnio 6-8 miesiącach leczenia immunosupresyjnego. U 4 pacjentów nastąpił nawrót RP-ILD po 31 miesiącach okresu obserwacji. CT wykonywano co 6 miesięcy. Nastąpił statystycznie istotny spadek przeciwciał anti-MDA-5 od momentu rozpoznania do czasu remisji u tych pacjentów. Autorzy stwierdzili również, że spadek poziomu anti-MDA-5 podczas remisji wiązał się z dłuższymi remisjami, a ponowny wzrost poziomu przeciwciał anti-MDA-5 po remisji wiązał się z nawrotem. Obserwacje sugerują, że poziom anti-MDA-5 jest dobrym czynnikiem prognostycznym nawrotu RP-ILD. Ponadto trend w kierunku nawrotu klinicznego zaobserwowano u tych pacjentów, którzy otrzymali mniej cykli dożylnych CYC, jednak różnica była statystycznie nieistotna (Matsushita 2017).</p> <p>W retrospektywnej analizie (Motegi 2019) 28 pacjentów z CADM lub DM z obecnymi przeciwciałami MDA-5, z których 16 miało RP-ILD, stwierdzono, że potrójna terapia z użyciem wysokiej dawki PSL, CNI (takrolimus lub cyklosporyna) i dożylnego CYC jako leczenie pierwotne wiązała się z lepszym rokowaniem.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Metodyka: Włączono: 15 badań (399 pacjentów), w tym 1 RCT, 3 prospektywne badania kohortowe (z historyczną grupą kontrolną), 10 retrospektywnych badań kohortowych i 1 serię przypadków.</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania obejmujące mniej niż 10 pacjentów, artykuły przeglądowe, przeglądy systematyczne i metaanalizy oraz publikacje w jęz. innym niż angielski.</p>	<p>Ponadto starszy wiek, wysoki poziom ferrytyny w surowicy i niskie PaO₂ mogą korelować z gorszym wynikiem leczenia.</p> <p>W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym (Matsuda 2020) z udziałem 11 pacjentów z obecnymi przeciwciałami MDA-5 zbadano rolę schematów immunosupresyjnych wśród pacjentów z CADM/DM w jednej klinice w okresie od stycznia 2011 roku do października 2018 roku. Wszyscy pacjenci otrzymali terapię skojarzoną (8/11 otrzymało terapię potrójną) w możliwie najszybszym terminie (średnio 16 dni do leczenia). Wśród pacjentów z przeciwciałami anti-MDA-5 odnotowano tylko jeden zgon, a wyniki nie okazały się gorsze niż w dwóch innych grupach (jednej z przeciwciałami anti-ARS i drugiej z przeciwciałami anti-TIF1-c), które miały znacznie dłuższe odstępy czasu do leczenia, z historycznie mniej śmiertelnymi fenotypami DM podczas średniej obserwacji trwającej ponad 3 lata. Chociaż stwierdzono, że skojarzone leczenie immunosupresyjne znacząco poprawiło FVC % i poziom KL-6 w surowicy u pacjentów anti-MDA-5+, odnotowano kilka poważnych zdarzeń niepożądanych, a jedna osoba zmarła z powodu gruźlicy prosówkowej (<i>ang. milary tuberculosis</i>).</p> <p>W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu klinicznym obejmującym 29 pacjentów w jednym ramieniu (Tsuji 2020) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej potrójnej terapii GC, TAC i dożylnego CYC podawanych pacjentom z przeciwciałami MDA-5 pozytywnym CADM/DM-ILD. W porównaniu z historyczną grupą kontrolną (n=15), która otrzymała schemat immunosupresyjny składający się z GC w dużej dawce i stopniowego dodawania leku immunosupresyjnego (89% vs 33%), odnotowano poprawę przeżycia po 6 miesiącach w ramieniu interwencji. Połączenie to wiązało się z kilkoma zdarzeniami niepożądanymi, w tym reaktywacją wirusa cytomegalii, kandydozą, infekcjami bakteryjnymi, zaburzeniami elektrolitowymi, glukozowymi i zaburzeniami lipidowymi. W okresie 12 miesięcy stwierdzono przeżycie na poziomie 85% vs 33%.</p> <p>Skojarzony schemat terapeutyczny złożony z glikokortykoidów w dużych dawkach i innych leków immunosupresyjnych, takich jak inhibitory kalcyneuryny i/lub cyklofosfamid, podany we wczesnym okresie, wydaje się dawać najwyższe wskaźniki przeżycia u chorych z RP-ILD, podczas gdy dodatkowe terapie, takie jak podanie osocza, mogą być dodane w przypadku choroby odpornej. Ponadto, tofacitinib i rytuksymab również mogą być stosowane jako opcje terapeutyczne do leczenia CADM/DM -ILD.</p> <p>Wnioski: Istnieje ograniczona liczba RCT oceniających leczenie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) związanej z klinicznie amiopatycznym zapaleniem skórno-mięśniowym (CADM) z obecnością przeciwciał przeciwko MDA-5. Rozpoczęcie skojarzonego leczenia immunosupresyjnego na wczesnym etapie choroby poprawia ogólne wskaźniki choroby i śmiertelności. Niezbędne są RCT i większe badania prospektywne, aby dostarczyć wysokiej jakości danych naukowych, które posłużą do opracowania przyszłych wytycznych dotyczących leczenia.</p>

CADM - klinicznie amiopatycznego zapalenie skórno-mięśniowe (*ang. Clinically amyopathic dermatomyositis*), CNI — inhibitor kalcyneuryny (*ang. calcineurin inhibitor*); CYC – cyklofosfamid, Dlco - zdolność dyfuzji gazów w płucach (*ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide (CO)*); DM – zapalenie skórno-mięśniowe (*łac. Dermatomyositis*); FVC – natężona pojemność życiowa (*ang. forced vital capacity*), GC – glikokortykoidy; HAQ-DI – kwestionariusz oceny zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (*ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index*); HRCT - tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (*ang. high-resolution computed tomography*) ILD – choroba śródmiąższowa płuc (*ang. interstitial lung disease*), MMF - mykofenolanu mofetylu, PSL – prednizolon; QLF – ilościowe zwłóknienie płuc (*ang. quantitative lung fibrosis*); RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (*ang. randomized controlled trial*); RP-ILD – szybko postępująca choroba śródmiąższowa płuc (*ang. rapidly progressive interstitial lung disease*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (*ang. serious adverse event*); TAC – takrolimus; TK/CT – tomografia komputerowa (*ang. computed tomography*); WMD – średnia ważona różnic (*ang. weighted mean difference*).

3.5. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 19.07.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa.

W kwietniu 2021 r. EMA podała nową treść informacji o produkcie zawierającym azatioprynę [1], dotyczącą zaburzeń układu immunologicznego w ramach działań niepożądanych. Kmitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć dodatkowej korelacji między wystąpieniem rumienia guzowatego, a stosowaniem azatiopryny. W związku z tym w ulotce produktu dodano zapis o możliwym wystąpieniu reakcji alergicznej postaci guzków skórnych, jako dodatkowego działania niepożądanego po zastosowaniu produktu leczniczego.

W odniesieniu do innych zagadnień nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów innych niż te wymienione w raporcie Agencji OT.4321.50.2019.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-april-2021-prac_pl.pdf

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
PTChP i PTA 2021	Piotrowski W., Barczyk A. et al., Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2, <i>Pneum Pol</i> 2021;2(1-2):1-29.
ATS/ERS/JRS/ALAT 2022	Raghu G., Remy-Jardin M. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults, An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline, <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2022 May 1;205(9):e18-e47.
Badania pierwotne i wtórne	
Arunsurat 2021	I. Arunurat et al.: Outcome of pulse oral cyclophosphamide therapy in scleroderma interstitial lung disease, <i>Clin Rheumatol</i> , 2021, Jan 40 (1) :205-211.
Benad 2022	M. Benad et al.: Effects of cyclophosphamide and rituximab in patients with connective tissue diseases with severe interstitial lung disease, <i>Clin Exp Rheumatol</i> , 2022, Mar 40 (3): 483-488
Cho 2022	H.K. Cho et al.: Clinical characteristics and prognostic factors of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia, <i>Ther Adv Respir Dis</i> , 2022, Jan-Dec
Ciaffi 2022	J. Ciaffi et al.: Evolution of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease One Year After Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Cyclophosphamide, <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> , 2022. Mar. 74(3): 433-441.
Erre 2020	G.L. Erre et al.: Efficacy, Safety, and Tolerability of Treatments for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Clin Med</i> , 2020, Aug 7, 9(8): 2560
Florez-Suarez 2020	J.B. Florez-Suarez et al.: Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic literature review and meta-analysis, <i>Revista Colombiana de Reumatologia</i> , 2020, 27 (Supplement 1) (pp 146-169),
Hoffman-Vold 2021	A.M. Hoffmann-Vold et al.: Assessment of recent evidence for the management of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review, <i>ERJ Open Research</i> , 2021, 7(1) (pp 1-9), 2021
Kiboshi 2022	T. Kiboshi et al.: Comparison of therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and tacrolimus or azathioprine on progressive interstitial pneumonia with systemicsclerosis, <i>Mod Rheumatol</i> , 2022, Feb 28, 32(2) :358-364.
Kim 2020	G.H.J. Kim et al.: Using Transitional Changes on High-Resolution Computed Tomography to Monitor the Impact of Cyclophosphamide or Mycophenolate Mofetil on Systemic Sclerosis Related Interstitial Lung Disease, <i>Arthritis & rheumatology</i> , 2020
Li 2019	J. Li et al.: Effects of cyclophosphamide combined with prednisone on TNF- α expression in treatment of patients with interstitial lung disease, <i>Exp Ther Med.</i> ,2019, Dec, 18 (6) :4443-4449.
Ma 2021	X. Ma et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis, <i>Clinical Rheumatology</i> , 2021, 40(8) (pp 3185-3193)
McPherson 2022	M. McPherson et al.: Management of MDA-5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis associated interstitial lung disease: A systematic review, <i>Semin Arthritis Rheum</i> , 2022, Apr; 53:151959
Volkman 2020	E. Volkman et al.: Treatment With Mycophenolate and Cyclophosphamide Leads to Clinically Meaningful Improvements in Patient-Reported Outcomes in Scleroderma Lung Disease: Results of Scleroderma Lung Study II, <i>ACR Open Rheumatology</i> , 2020
Vonk 2021	M.C. Vonk et al.: Pharmacological treatments for SSc-ILD: Systematic review and critical appraisal of the evidence, <i>Autoimmun Rev.</i> 2021 Dec, 20 (12)
Yilmaz 2021	D.D. Yilmaz et al.: Comparison of the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab treatment in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: a retrospective, observational cohort study, <i>Clinical Rheumatology</i> , 2021, 40(10) (pp 4071-4079)
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
OT.4321.50.2019	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
EMA/PRAC/219605/2021	Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 kwietnia 2021 r.

ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE VIS (azatiopryna), (data dostępu: 9.09.2019 r.)
ChPL Cyclophosphamide Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclophosphamide Accord, (data dostępu: 9.08.2022)
ChpL Demacylan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Demacylan (Cyclophosphamidum), (data dostępu: 9.08.2022)
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan (cyklofosamid), (data dostępu: 9.08.2022 r.)
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran (azatiopryna), (data dostępu: 9.08.2022 r.)
ChPL Jayempi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jayempi (azatiopryna), (data dostępu 9.08.2022)
ORP 332/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 332/2016 z dnia 21 listopada 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynną azathioprinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL
ORP 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
ORP 303/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 303/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie substancji czynnej azathioprinum we wskazaniach pozarejestacyjnych
ORP 304/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 304/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie substancji czynnej cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022.	

5. Załączniki

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

Tabela 12. 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.	5909990232819	22,03	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt.	5909990232826	13,61	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 szt.	5909990277810	43,09	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt.	5909990240814	72,36	88,08	88,08	ryczałt	3,20

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – aktualizacja od dnia 09.09.2019 r. do 19.07.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	azathioprine[MeSH Terms]	15 141
2	azathiopr*[Title/Abstract]	16 682
3	Imurel[Title/Abstract]	30
4	Imuran[Title/Abstract]	342
5	Immuran[Title/Abstract]	19
6	(((azathioprine[MeSH Terms]) OR (azathiopr*[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])	24 409
7	Cyclophosphamide[MeSH Terms]	56 285
8	cyclophospham*[Title/Abstract]	52 936
9	Cytophosphan*[Title/Abstract]	1
10	Sendoxan[Title/Abstract]	3
11	Cytoxan[Title/Abstract]	761
12	Endoxan[Title/Abstract]	473
13	Neosar[Title/Abstract]	24
14	NSC-26271[Title/Abstract]	99
15	Procytox[Title/Abstract]	4
16	(((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])	78 904
17	(((azathioprine[MeSH Terms]) OR (azathiopr*[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])	99 815
18	Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]	81 954
19	Interstitial lung disease*[Title/Abstract]	14 302
20	Interstitial Pneumoni*[Title/Abstract]	11 326
21	Diffuse Parenchymal Lung Disease*[Title/Abstract]	419
22	(((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) OR (Interstitial lung disease*[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumoni*[Title/Abstract])) OR (Diffuse Parenchymal Lung Disease*[Title/Abstract])	91 619
23	(((((((azathioprine[MeSH Terms]) OR (azathiopr*[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])) AND (((((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) OR (Interstitial lung disease*[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumoni*[Title/Abstract])) OR (Diffuse Parenchymal Lung Disease*[Title/Abstract]))	3 567
24	(((((((azathioprine[MeSH Terms]) OR (azathiopr*[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])) AND (((((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) OR (Interstitial lung disease*[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumoni*[Title/Abstract])) OR (Diffuse Parenchymal Lung Disease*[Title/Abstract])) Filters: English, Polish	2 822

25	((((azathioprine[MeSH Terms]) OR (azathiopr*[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH Terms]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract])) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytoxan[Title/Abstract])) OR (Endoxan[Title/Abstract])) OR (Neosar[Title/Abstract])) OR (NSC-26271[Title/Abstract])) OR (Procytox[Title/Abstract])) AND (((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) OR (Interstitial lung disease*[Title/Abstract])) OR (Interstitial Pneumoni*[Title/Abstract])) OR (Diffuse Parenchymal Lung Disease*[Title/Abstract])) Filters: English, Polish, from 2019/9/9 - 2022/7/19	301
----	--	-----

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid - aktualizacja od dnia 09.09.2019 r. do 21.07.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp azathioprine/	101825
2	"azathiopr*".ab,kw,ti.	29797
3	Imurel.ab,kw,ti.	40
4	Imuran.ab,kw,ti.	407
5	Immuran.ab,kw,ti	27
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	104836
7	exp cyclophosphamide/	235648
8	"cyclophospham*".ab,kw,ti.	84397
9	"Cytophosphan*".ab,kw,ti.	3
10	Sendoxan.ab,kw,ti.	3
11	Cytoxan.ab,kw,ti.	1288
12	Endoxan.ab,kw,ti.	415
13	Neosar.ab,kw,ti.	25
14	NSC-26271.ab,kw,ti.	78
15	Procytox.ab,kw,ti.	2
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	244330
17	6 or 16	323265
18	exp Lung Diseases, Interstitial/	93819
19	"interstitial lung disease*".ab,kw,ti.	26696
20	"interstitial pneumoni*".ab,kw,ti.	16863
21	"diffuse parenchymal lung disease*".ab,kw,ti.	743
22	18 or 19 or 20 or 21	100626
23	17 and 22	13168
24	exp "systematic review"/	354844
25	"systematic review".ab,kw,ti.	283917
26	"systematic*".ab,kw,ti.	739250
27	review.ab,kw,ti.	2414349
28	26 and 27	355653
29	"random*".ab,kw,ti.	1817217
30	RCT.ab,kw,ti.	49589
31	CCT.ab,kw,ti.	9975
32	"controlled clinical trial".ab,kw,ti.	22877
33	"mask*".ab,kw,ti.	115583
34	"blind*".ab,kw,ti.	474693

35	"control*" .ab,kw,ti.	5666645
36	33 or 34 or 35	5987914
37	trial.ab,kw,ti.	1020696
38	study.ab,kw,ti.	11841739
39	experiment.ab,kw,ti.	407484
40	37 or 38 or 39	12497026
41	36 and 40	3233538
42	24 or 25 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 41	4581215
43	23 and 42	1480
44	(english or polish).lg.	33312662
45	43 and 44	1439
46	limit 45 to dc=20190909-20220721	340

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library - aktualizacja od dnia 09.09.2019 r. do 21.07.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1251
#2	(azathiopr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3394
#3	(Imuran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#4	(Imurel):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#5	(Immuran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3406
#7	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5690
#8	(cyclophospha*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12813
#9	(Cytosphosphan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	(Sendoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#11	(Cytosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	194
#12	(Endoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	107
#13	(Neosar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#14	(NSC-26271):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#15	(Procytox):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13319
#17	#6 or #16	16206
#18	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees	1288
#19	(interstitial lung disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1768
#20	(interstitial pneumoni*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	966
#21	(diffuse parenchymal lung disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53
#22	#18 or #19 or #20 #or 21	2678
#23	#17 and #22 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to present	68