



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Raport nr: WS.4221.2.2022

Aneks do raportu nr OT.434.56.2016 oraz OT.4321.51.2019

Data ukończenia: 11.08.2022 r.

Zastosowane skróty:

AAV	zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (<i>ang. ANCA-associated vasculitides</i>)
ACR/VF	A amerykańskie Kolegium Reumatologiczne/Stowarzyszenie Chorych na Układowe Zapalenia Naczyń (<i>ang. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (<i>ang. adverse event</i>)
ANCA	przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii (<i>ang. antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
bDMARD	biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (<i>ang. biological disease modifying antirheumatic drugs</i>)
BTS	Brytyjskie Towarzystwo Obrazowania Klatki Piersiowej (<i>ang. British Thoracic Society</i>)
CD4	glikoproteina o masie cząsteczkowej 55 kDa (<i>ang. cluster of differentiation 4</i>)
ChPL	Charakterystyce Produktu Leczniczego
CRA	Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (<i>ang. Canadian Rheumatology Association</i>)
CS	sarkoidoza z zajęciem serca (<i>ang. cardiac sarcoidosis</i>)
CT	tomografia komputerowa (<i>ang. computed tomography</i>)
CVID	pospolite zmienne niedobory odporności (<i>ang. Common Variable Immunodeficiency</i>)
CYC	cyklofosamid
DLco	zdolność dyfuzji gazów w płucach (<i>ang. diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide (CO)</i>);
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (<i>ang. deoxyribonucleic acid</i>)
EGD	pozapłucna choroba ziarniniakowa (<i>ang. extrapulmonary granulomatous disease</i>)
EGPA	eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss) (<i>ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (<i>ang. European Respiratory Society</i>)
EULAR	Europejska Liga do Przeciw Reumatyzmowi (<i>ang. The European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
FDG	fluorodeoksyglukoza
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>ang. forced expiratory volume in 1 second</i>)
FFS	5 punktowa skala oceny (<i>ang. five-factor score</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (<i>ang. forced vital capacity</i>)
GC	glikokortykosteroidy
GKS	glikokortykosteroidoterapia
GLILD	ziarniniakowo-limfocytarna śródmiąższowa choroba płuc (<i>ang. granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease</i>)
GPA	ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (<i>ang. granulomatosis with polyangiitis</i>)
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (<i>ang. high-resolution computed tomography</i>)
IARE	izolowane zaostrenie astmy
IBD	choroba zapalna jelit (<i>ang. Inflammatory Bowel Disease</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (<i>ang. interquartile range</i>)
LEF	leflunomid
LFT	test funkcji wątroby / panel wątrobowy (<i>ang. liver function test</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (<i>ang. left ventricular ejection fraction</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (<i>ang. microscopic polyangiitis</i>)
MTX	metotreksat
NPR	Narodowy Rejestr Pacjentów (<i>ang. National Patient Register</i>)

NT-proBNP	<i>ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>
PAN	guzkowe zapalenie tętnic (<i>ang. polyarteritis nodosa</i>)
PDR	rejestr przepisanych leków (<i>ang. Prescribed Drug Register</i>)
PFT	test czynnościowy płuc (<i>ang. pulmonary function tests</i>)
PGD	płucna choroba ziarniniakowa (<i>ang. pulmonary granulomatous disease</i>)
PJP	pneumocystoza (zapalenie płuc wywołane przez grzyba <i>Pneumocystis jirovecii</i>)
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (<i>ang. progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjenta (<i>ang. patient-reported outcome</i>)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QoL	jakość życia (<i>ang. quality of life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (<i>ang. randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (<i>ang. risk difference</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (<i>ang. ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (<i>ang. relative risk</i>)
RTX	rytuksymab
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>ang. serious adverse event</i>)
sDMARD	syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (<i>ang. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
SMZ	sulfametoksazol
SSc	twardzina układowa (<i>ang. systemic sclerosis</i>)
TLC	całkowita pojemność płuc (<i>ang. total lung capacity</i>)
TMP	trimetoprim
TNF	czynnik martwicy nowotworów (<i>ang. tumor necrosis factor</i>)
TPMT	metylotransferaza tiopurynowa (<i>ang. thiopurine methyltransferase</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VATS	wideotorakoskopia – biopsja płuca (<i>ang. video-assisted thoracoscopic surgery</i>)
VDI	wskaźnik uszkodzenia naczyń (<i>ang. Vasculitis Damage Index</i>)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.3. Ziarniniakowe choroby płuc – wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.3.1. Badania pierwotne	11
3.3.2. Badania wtórne	19
3.4. Sarkoidoza – wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
3.4.1. Badania pierwotne	25
3.4.2. Badania wtórne	27
3.5. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA	28
4. Źródła.....	29
5. Załączniki.....	31
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	31
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	35

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu:

- nr OT.434.56.2016, na podstawie którego zostały wydane opinie Rady Przejrzystości nr 332/2016, 333/2016 i 334/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych azatiopryna i metotreksat we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj. sarkoidoza i ziarniniakowe choroby płuc, oraz substancji czynnej cyklofosfamid we wskazaniu innym niż ujęte w ChPL, tj. sarkoidoza;
- OT.4321.51.2019, stanowiący aneks do raportu nr OT.434.56.2016, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 301/2019, 303/2019 i 304/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie substancji czynnych azatiopryna i metotreksat we wskazaniach pozarejestacyjnych tj. sarkoidoza i ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, oraz substancji czynnej cyklofosfamid we wskazaniu sarkoidoza – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Źródło: ORP 332/2016, 333/2016, 334/2016; ORP 301/2019, 303/2019, 304/2019; raporty: OT.434.56.2016, OT.4321.51.2019

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 także do stosowania w leczeniu miastenii uogólnionej

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

Metotreksat jest wskazany do stosowania w: czynnym, reumatoidalnym zapaleniu stawów u dorosłych pacjentów, wielostawowych postaciach ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca, ciężkiej, opornej na leczenie łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkim łuszczycowym zapaleniu stawów u dorosłych pacjentów, do indukcji remisji steroidozależnej postaci choroby Crohna o umiarkowanym nasileniu u dorosłych pacjentów w skojarzeniu z kortykosteroidami lub w monoterapii, w celu utrzymania remisji po odstawieniu kortykosteroidów u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na metotreksat.

Metotreksat jest wskazany w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, profilaktyce białaczki oponowej, chłoniakach nieziarnicznych, kostniakomięsakach, wspomagająco w zaawansowanym raku piersi, rak głowy i szyi z przerzutami lub wznową, kosmówczakach i innych rodzajach choroby trofoblastycznej, zaawansowanym raku pęcherza moczowego.

Źródło: ChPL Azathioprine vis, (azathioprinum), ChPL Imuran (azathioprinum); ChPL Jayempi (azathioprine) ChPL Endoxan (cyclophosphamidum), ChPL Cyclophosphamide Accord, ChPL Demacyla, ChPL Nordimet, ChPL Metex, ChPL Jylamvo

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 8.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w aneksie do raportu AOTMiT OT.4321.51.2019 z 18 września 2019 r.. Poszukiwano aktualizacji wytycznych opisanych we wcześniejszych raportach, w szczególności wytycznych EULAR oraz PTChP. Z uwagi na wielość wskazań dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline via PubMed, wykorzystując kwerendę dotyczącą wskazań, na którą nałożono ograniczenie dot. wytycznych.

Odnaleziono rekomendacje *European Respiratory Society* (ERS 2021), *British Thoracic Society* (BTS 2020) dotyczące leczenia sarkoidozy oraz wytyczne *American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation* (ACR/VF 2021) odnoszące się do zapalenia naczyń z obecnością ANCA.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>ERS 2021 European Respiratory Society</p> <p>Europa</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia sarkoidozy</p> <p><u>Metodyka:</u> Przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia dla pacjentów z sarkoidozą płucną:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku nieleczonych pacjentów z dużym udziałem sarkoidozy płucnej, co do których uważa się, że są w grupie podwyższonego ryzyka zgonu lub trwałej niepełnosprawności z powodu sarkoidozy, zaleca się wprowadzenie leczenia glikokortykoidami w celu poprawy i/lub zachowania FVC i QoL (silne zalecenie, niska jakość dowodów). U pacjentów z objawową sarkoidozą płucną uważanych za osoby o podwyższonym ryzyku zgonu lub trwałej niepełnosprawności z powodu sarkoidozy, którzy byli leczeni glikokortykoidami i u których choroba się utrzymuje lub występują nieakceptowalne działania niepożądane glikokortykoidów, wskazuje się na możliwość dodania metotreksatu w celu poprawy i/lub zachowania FVC i QoL (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). U pacjentów z objawową sarkoidozą płucną, u których uważa się, że istnieje podwyższone ryzyko zgonu lub trwałej niepełnosprawności z powodu sarkoidozy, którzy byli leczeni glikokortykoidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi i u których choroba się utrzymuje, wskazuje się na możliwość dodania infliksymabu w celu poprawy i/lub zachowania FVC i QoL (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). Konieczne są dodatkowe badania w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej rytuksymabu, iniekcji kortykotropiny donosowej, biopodobnych leków przeciw czynnikowi martwicy nowotworów (TNF) i innych leków immunosupresyjnych. Również rola środków antyfibrotycznych, takich jak nintedanib i pirfenidon, wymaga dalszych badań.
<p>ACR/VF 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation</p> <p>USA</p> <p>Wytyczne postępowania w zapaleniu naczyń związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych</p> <p><u>Metodyka:</u> Systematyczny przegląd literatury, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Zapalenia naczyń związane z ANCA</p> <p>Key recommendations for the treatment of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)</p> <p>AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, LEF = leflunomide, MMF = mycophenolate mofetil, MTX = methotrexate, RTX = rituximab</p> <p>Wybrane szczegółowe rekomendacje: Indukcja remisji w przypadku aktywnej, nieciężkiej choroby:</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z aktywną, nieciężką GPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem w porównaniu do cyklofosfamidu lub rytuksymabu. (poziom dowodów b. niski do umiarkowanego) 2. Dla pacjentów z aktywną, nieciężką GPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GC porównaniu do monoterapii GC. (poziom dowodów niski) 3. U pacjentów z aktywną, nieciężką GPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GCs porównaniu do azatiopryny i GCs lub mykofenolanu mofetylu i GCs. (poziom dowodów niski) 4. U pacjentów z aktywną, nieciężką GPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GKS porównaniu do trimetoprimu/sulfametoksazolu i GCs.(poziom dowodów niski) <p>Utrzymanie remisji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA, u których choroba weszła w remisję po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem porównaniu do metotreksatu lub azatiopryny w celu podtrzymania remisji. (poziom dowodów b. niski do umiarkowanego) 2. U pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA, u których nastąpiła remisja choroby po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem lub azatiopryną porównaniu do mykofenolanu mofetylu w celu podtrzymania remisji. (poziom dowodów b. niski do umiarkowanego) 3. U pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA, u których choroba weszła w remisję po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem lub azatiopryną porównaniu do leflunomidem w celu podtrzymania remisji. (poziom dowodów b. niski do niskiego) 4. U pacjentów z GPA, u których nastąpiła remisja choroby, warunkowo zalecono leczenie metotreksatem lub azatiopryną porównaniu do trimetoprimu/sulfametoksazolu w celu podtrzymania remisji. (poziom dowodów b. niski do niskiego) 5. U pacjentów z GPA, u których choroba weszła w remisję, warunkowo zalecono rezygnację z dodawania trimetoprimu/sulfametoksazolu do innych terapii (np. rytuksymabu, azatiopryny, metotreksatu itp.) w celu utrzymania remisji. (poziom dowodów niski do umiarkowanego)
<p>BTS 2020 British Thoracic Society</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Stanowisko BTS dotyczące sarkoidozy płucnej</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy nie zadeklarowali otrzymania grantu na badania od żadnej agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.</p>	<p><u>Leczenie sarkoidozy</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Chociaż nie ma wystarczających dowodów na istnienie standardowego schematu leczenia w sarkoidozie, większość pacjentów wymagających leczenia powinna być początkowo leczona steroidami w dawce od 10 mg prednizolonu na dobę w przypadku długotrwałej i postępującej choroby, do 20-40 mg na dobę w przypadku ostrej fazy choroby. Zwykle stosuje się dawkę podtrzymującą 5 do 10 mg przez 6 do 12 miesięcy. 7. Wskazania do włączenia leków II linii obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Progresję choroby płuc lub niedopuszczalne obciążenie objawami pomimo odpowiedniej steroidoterapii. • Nieakceptowalne działania niepożądane steroidów. • Brak możliwości zmniejszenia dawki steroidu poniżej 10-15 mg na dobę. • Obecność poważnych chorób współistniejących, z przeciwwskazaniami do steroidoterapii (ciężka otyłość, cukrzyca, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze), • Silna niechęć pacjenta do stosowania steroidów, 8. Większość pacjentów wymagających włączenia leczenia immunosupresyjnego powinna w pierwszej kolejności otrzymać metotreksat (podawany doustnie lub podskórnym) w II linii leczenia. 9. Po niepowodzeniu leczenia II linii należy rozważyć zastosowanie leków biologicznych. 10. Stosowanie leków blokujących działanie TNF może być korzystne w leczeniu sarkoidozy, zwłaszcza w podgrupie pacjentów z limfopenią CD4+. Infliksymab podawany w połączeniu z metotreksatem lub azatiopryną wydaje się poprawiać kontrolę choroby 11. Skierowanie do przeszczepu płuc należy rozważyć u wszystkich pacjentów z zaawansowanym włóknieniem płuc i towarzyszącym nadciśnieniem płucnym. <p>Metotreksat jest najczęściej stosowanym lekiem II linii w sarkoidozie płucnej, umożliwiającym zmniejszenie lub zaprzestanie stosowania steroidów. Wskazuje się na brak danych jednoznacznie wskazujących na wyższość metotreksatu nad azatiopryną (tzn. każdy z tych leków może być uzasadniony jako lek pierwszego wyboru) stosowanych jako leczenie immunosupresyjne II linii.</p> <p>Zapalenie płuc wywołane metotreksatem jest rzadkie w sarkoidozie, jednak w przypadku jego wystąpienia może być trudne do odróżnienia od postępujących zmian śródmiąższowych płuc. Powrót do zdrowia następuje zwykle po odstawieniu leku.</p> <p>Do innych istotnych powikłań należy zwłóknienie wątroby, leukopenia, nudności, łysienie i wysypka skórna.</p> <p>Azatiopryna wpływa na syntezę RNA i DNA, hamując w ten sposób proliferację limfocytów, co jest kluczową cechą patologii immunologicznej sarkoidozy, chociaż dokładny mechanizm działania w sarkoidozie nie jest poznany.</p> <p>Zazwyczaj dawka początkowa azatiopryny wynosi 50 mg na dobę i jest zwiększana o 25 mg co 2 do 3 tygodni, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, zazwyczaj 2mg/kg.</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, wysypkę, gorączkę i złe samopoczucie. Zgłaszano również pancytopenię (może być trudna do odróżnienia od limfopenii związanej z sarkoidozą), nieprawidłową czynność wątroby oraz zwiększone ryzyko późniejszego wystąpienia nowotworu złośliwego.</p> <p>Nie zaobserwowano znaczących różnic w skuteczności pomiędzy metotreksatem i azatiopryną w bezpośrednim porównaniu, z wyjątkiem wyższego wskaźnika infekcji w przypadku azatiopryny (35% vs 18%), prawdopodobnie</p>

	odzwierciedlając selektywne stosowanie profilaktycznych antybiotyków podczas leczenia metotreksatem . (Vorselaars 2013) Cyklofosfamid - jeden z najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych, rzadko stosowany jako środek ograniczający użycie steroidów w leczeniu sarkoidozy z powodu profilu bezpieczeństwa.
--	---

ANCA – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibody); CD4 - (ang. cluster of differentiation 4) - glikoproteina o masie cząsteczkowej 55 kDa; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); GC –glukokortykoidy (ang. glucocorticoids) GPA - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis), MPA – mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis), PJP – Pneumocystoza (zapalenie płuc wywołane przez grzyba *Pneumocystis jirovecii*); QoL – jakość życia (ang. *Quality of life*); RNA – kwasy rybonukleinowe (ang. *ribonucleic acid*); TNF - Czynniki martwicy nowotworów; TPMT (ang. thiopurine methyltransferase) - Metylotransferaza tiopurynowa;

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 preparatów zawierających azatioprynę, metotreksat lub cyklofosfamid we wskazaniu sarkoidoza oraz preparatów zawierających azatioprynę lub metotreksat we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3.08.2022 r. w bazach informacji medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.51.2019.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania publikacji.*

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> • Sarkoidozą • Ziarniniakowymi chorobami płuc¹ 	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> • Azatiopryna • Cyklofosfamid • Metotreksat 	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono.	-
Efekty zdrowotne (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny, cyklofosfamid, metotreksatu 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
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

¹ Nie dotyczy cyklofosfamidu.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania:

- azatiopryny i metotreksatu u pacjentów z ziarniniakowymi chorobami płuc zidentyfikowano:
 - 4 badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą - Springer 2021a, Springer 2021b, He 2021, przegląd systematyczny bez metaanalizy – Van Stigt 2020),
 - 3 badania pierwotne (RCT - Puéchal 2019; retrospektywne badanie kohortowe - Doubelt 2020; Verbsky 2021);
- azatiopryny, metotreksatu i cyklofosfamidu u pacjentów z sarkoidozą zidentyfikowano:
 - 1 badanie wtórne (przegląd systematyczny bez metaanalizy – Gallegos 2021),
 - 1 badanie pierwotne (retrospektywne badanie obserwacyjne – Rossides 2021).

3.3. Ziarniniakowe choroby płuc – wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

3.3.1. Badania pierwotne

3.3.1.1. Charakterystyka badań pierwotnych

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc.

Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Puéchal 2019</p> <p>Źródło finansowania: Praca była wspierana częściowo przez grant od Francuskiego Ministerstwa Zdrowia</p> <p>Konflikt interesów: W publikacji zawarto informacje dot. potencjalnych konfliktów interesów autorów.</p>	<p>Metodyka: RCT</p> <p>Cel: ocena wpływu zastosowania AZA na ryzyko zapalenia naczyń lub izolowanego zaostrzenia astmy (IARE) - analiza długoterminowych wyników</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> AZA <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (PLB) <p>Czas trwania badania: Od maja 2008 r. do listopada 2012 r.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nowo rozpoznanymi układowymi martwiczymi zapaleniami naczyń, w tym z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA), kreatynina w surowicy >140 µmol/l (1,58 mg/dl), białkomocz >1 g/dobę, pacjenci z nowo rozpoznanymi układowymi martwiczymi zapaleniami naczyń, w tym EGPA. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zajęcie przewodu pokarmowego, kardiopatia, zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, krwawienia pęcherzykowe spowodowanego krwiopłuciem lub zaburzeniami oddychania, ciężkie zajęcie przewodu pokarmowego, <p>Liczba pacjentów: N=50 (25 pacjentów w grupie AZA i 25 pacjentów w grupie PLB)</p>	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> I-rzędowe: wskaźnik niepowodzeń indukcji remisji i nawrotów zapalenia naczyń po 24 mc <p>Bezpieczeństwo: Poważne zdarzenia niepożądane</p>
<p>Doubelt 2020</p> <p>Źródło finansowania: Praca była wspierana przez Kanadyjskie Stowarzyszenie Reumatologiczne (CRA)</p> <p>Konflikt interesów: W publikacji zawarto informacje dot. potencjalnych konfliktów interesów autorów.</p>	<p>Metodyka: Retrospektywne, kohortowe</p> <p>Cel: Analiza skuteczności konwencjonalnych leków immunosupresyjnych w porównaniu z wynikami badań dla mepolizumabu i rytuksymabu w nawracającej lub opornej na leczenie EGPA</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> GG, CYC, AZA, MTX, MMF, LEF <p>Czas trwania badania: retrospektywna analiza wyników pacjentów w latach 1967-2017</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym EGPA <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Duże narządowe, ciężkie lub zagrażające życiu EGPA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wymagające zastosowania cyklofosfamidu lub leku biologicznego Stosowanie leku biologicznego w przypadku opornego lub nawracającego EGPA <p>Liczba pacjentów: N=110 (n=50 ANCA-positive, n=56 ANCA-negative)</p>	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisja po 24 i 54 tygodniach
<p>Verbsky 2021</p> <p>Źródło finansowania: Brak informacji o źródłach finansowania</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>	<p>Metodyka: badanie typu „przed/po”</p> <p>Cel: ocena skuteczności RTX+AZA oraz RTX+MMF na podstawie wyników badań tomografii komputerowej (HRCT) o wysokiej rozdzielczości i / lub testów czynnościowych płuc u pacjentów z CVID i GLILD</p> <p>Interwencja:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Wszyscy pacjenci z GLILD na podstawie wyniku biopsji VATS (n = 34) lub biopsji przezoskrzelowej (n = 3) mediastinoskopii z wyłączeniem nowotworu złośliwego komórek B (n = 1) lub wieloukładowej choroby ziarniniakowej (w wątrobie, śledzionie lub szpiku kostnym) stwierdzonej w biopsji z HRCT zgodnym z GLILD (n = 1)</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> I-rzędowe: Zmiana w HRCT, II-rzędowe: FVC <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • RTX (infuzja 375 mg/m² co tydz. przez 4 tyg., w odstępach 6-mies., łącznie przez 3 lub 4 cykle) + AZA (1,0-2,0 mg/kg mc. na dobę, przez 16 mies.) • RTX (infuzja 375 mg/m² co tydz. przez 4 tyg., w odstępach 6-mies., łącznie przez 3 lub 4 cykle) + MMF (250-1000 mg, 2 x na dobę, przez 16 mies.) <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 1 lipca 2006 r. do 1 grudnia 2018 r.</p>	<p>oraz zakończeniem co najmniej 3 cykli terapii rytuksymabem w połączeniu z jednoczesną terapią azatiopryna lub MMF.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 39 pacjentów (przewaga kobiet 2:1; 25 pacjentów w grupie RTX+AZA, 14 pacjentów w grupie RTX+MMF)</p>	

AZA – azatiopryna; ANCA - Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii (ang. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies*); CRA – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. *Canadian Rheumatology Association*); CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); CVID - pospolity zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*); CYC – cyklofosfamid; EGPA - Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); GC – glikokortykosteroidy; GLILD – ziarniniakowo-limfocytarna śródmiąższowa choroba płuc (ang. *granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease*); HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*); IARE – izolowane zaostrzenie astmy i zatok przynosowych (ang. *isolated asthma/rhinosinus exacerbation*); IARE – izolowane zaostrzenie astmy; LEF – leflunomid; MMF – mykofenolan mofetylu; MTX – metotreksat; PFT – test czynnościowy płuc (ang. *pulmonary function tests*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RTX – rytuksymab; SSc – twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*); VATS – wideotorakoskopia – biopsja płuca (ang. *video-assisted thoracoscopic surgery*).

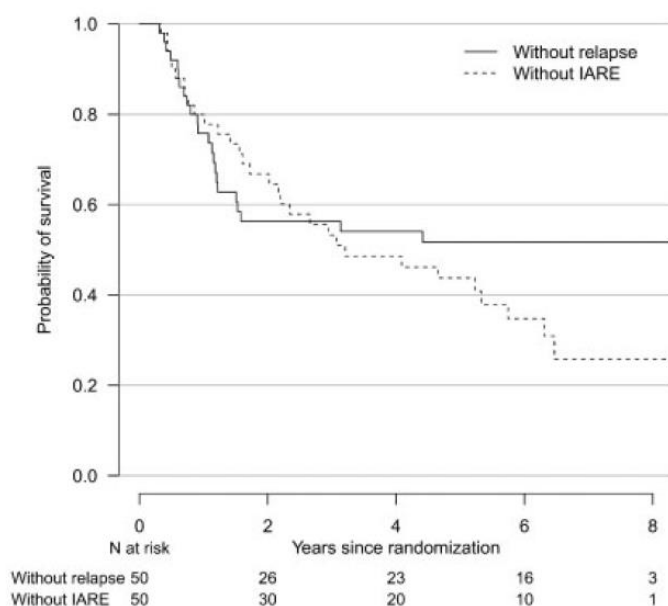
3.3.1.2. Wyniki badań pierwotnych

Puéchal 2019

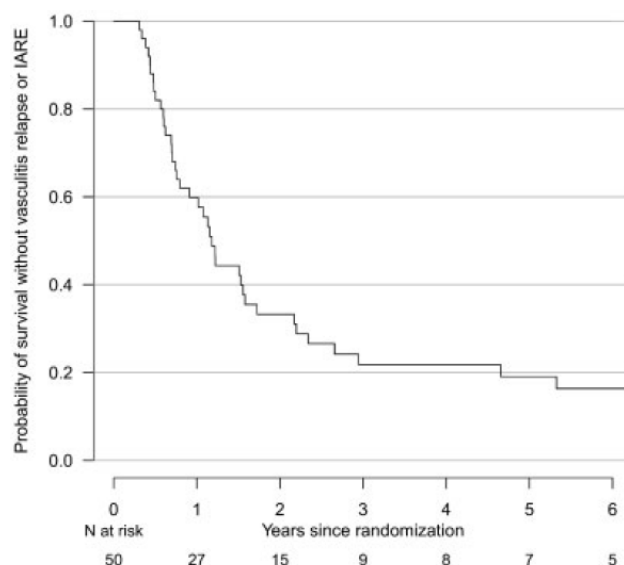
Pięćdziesięciu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA) było obserwowanych przez 6,3 lat mediana (IQR: 5,4–7,6), 2 pacjentów (4%) zmarło po 11 miesiącach od włączeniu do badania. Kolejny pacjent zmarł 4,8 roku po włączeniu do badania z powodu prawdopodobnej infekcji. 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 96% (95% CI: 83,8; 98,9), nie wykazano różnic między ramionami badania ($p=0,15$).

W okresie 24 miesięcy, doszło do nawrotu zapalenia naczyń u 21/49 (43%) pacjentów. Wśród 9 pacjentów z kolejnymi nawrotami zapalenia naczyń, 3 doznało pierwszego nawrotu po 24 miesiącach. Skumulowany wskaźnik nawrotu zapalenia naczyń wyniósł 48% (95% CI: 34,0; 62,6). 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu zapalenia naczyń wyniósł 51,7% (95% CI: 36,7; 64,8), nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami badania (HR: 1,53; 95% CI: 0,66; 3,54; $p=0,32$).

W okresie 24 miesięcy u 14 pacjentów (28%) odnotowano izolowane zaostrzenie astmy i zatok przynosowych (IARE), w późniejszym okresie obserwacji kolejnych 25 pacjentów doznało IARE. Skumulowany wskaźnik IARE wyniósł 56% (95% CI 41,7, 70,8), natomiast 5-letnie przeżycie wolne od IARE wyniósł 43,8% (95% CI: 29,1; 57,5) – nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami badania (HR: 1,76; 95% CI: 0,85; 3,63; $p=0,48$).



Rysunek 1. Przeżycie wolne od nawrotu zapalenia naczyń oraz przeżycie wolne od izolowanego zaostrzenia astmy i zatok przynosowych.



Rysunek 2. Przeżycie bez nawrotu zapalenia naczyń lub izolowanego zaostrzenia astmy i zatok przynosowych.

Wskaźniki uszkodzenia naczyń (*Vasculitis Damage Indexes*) były porównywalne dla grup leczonych AZA i placebo [średnia (SD): 2,8 (1,5) vs 2,2 (0,9); $p=0.42$]. Uszkodzenia naczyń miały związek głównie z występowaniem astmy ($n=42$), zajęciem nerwów obwodowych ($n=28$) i przewlekłym zapaleniem zatok/nosa ($n=27$)

Nie zidentyfikowano wyjściowego czynnika klinicznego lub biologicznego, dla którego istnieje istotny związek z występowaniem nawrotu zapalenia naczyń lub izolowanego zaostrzenia astmy lub zatok przynosowych.

Tabela 4. Współczynniki ryzyka (95% CI) czynników związanych z nawrotem zapalenia naczyń lub izolowanym zaostrzeniem astmy / zatok przynosowych

	Vasculitis relapse	Isolated asthma/ rhinosinus exacerbation
Number of patients	24 ^a	31 ^b
Clinical manifestation		
Temperature >38°C	1.46 (0.60, 3.57)	0.72 (0.31, 1.70)
Weight loss >2 kg	0.63 (0.28, 1.41)	1.06 (0.51, 2.23)
Myalgias	1.31 (0.54, 3.16)	0.94 (0.43, 2.06)
Arthralgias/arthritis	1.38 (0.55, 3.51)	1.62 (0.73, 3.59)
Mucocutaneous vasculitis	0.95 (0.42, 2.14)	0.71 (0.34, 1.49)
Cardiovascular involvement	1.53 (0.35, 6.66)	1.12 (0.26, 4.89)
Digestive involvement	0.15 (0.02, 1.19)	1.32 (0.51, 3.40)
BVAS (per 5 units)	1.07 (0.79, 1.46)	0.80 (0.58, 1.09)
Laboratory values		
CRP, mg/dl (per 10 units)	1.01 (0.92, 1.12)	0.95 (0.87, 1.04)
Eosinophil count, μ l (per 1000 units)	0.94 (0.85, 1.03)	0.94 (0.86, 1.03)
Serum creatinine, μ mol/l (per 10 units)	1.07 (0.87, 1.33)	0.94 (0.79, 1.13)
Estimated glomerular filtration rate, ml/min (per 10 units)	1.09 (0.97, 1.24)	1.01 (0.90, 1.13)
ANCA immunofluorescence	1.34 (0.57, 3.05)	1.84 (0.41, 1.72)
Anti-MPO ANCA	1.44 (0.61, 1.38)	1.88 (0.42, 1.83)

^aAt least one relapse. ^bAt least one exacerbation.

W okresie obserwacji wystąpiło 9 ciężkich infekcji obejmujące infekcje płuc (6 pacjentów) oraz prawdopodobne ropnie mózgu, leiszmanioza trzewna i półpasiec twarzy (po 1 pacjencie). Inne poważne działania niepożądane wystąpiły u 8 pacjentów: rak (gruczolakorak żołądka, rak podstawnokomórkowy, 2 pacjentów), martwica głowy kości udowej prowadząca do operacji alloplastyki stawu biodrowego (2 pacjentów) oraz dysplazja szyjki macicy, angioplastyka naczyń wieńcowych z powodu zwężenia naczyń, próba samobójcza, pooperacyjne niedrożność jelit i okluzja tętnicy środkowej siatkówki - nie związane z EGPA (po 1 pacjencie).

Doubelt 2020

W Tabeli 5 zestawiono wskaźniki remisji po 24 i 52 tygodniach u pacjentów, u których wdrożono leczenie z zastosowaniem leczenia konwencjonalnego (metotreksat (n=15), azatiopryna (n=8) lub leflunomid (n=1)).

Wskaźniki remisji pomiędzy badaniami (niniejsze badanie, badanie dla mepolizumabu, badanie dla RTX) nie różniły się istotnie, uwzględniając porównanie statusu ANCA (odpowiednio p=0,51 i p=0,36), czy AZA vs MTX (odpowiednio p=0,25 i p=0,31).

Tabela 5. Wskaźniki remisji u pacjentów z opornym lub nawrotowym EGPA po 24 i 52 tygodniach z różnymi dawkami prednizonu oraz w zależności od statusu ANCA, u których rozpoczęto leczenie konwencjonalnym lekiem immunosupresyjnym w porównaniu z wynikami badań dotyczących mepolizumabu i rytuksymabu.

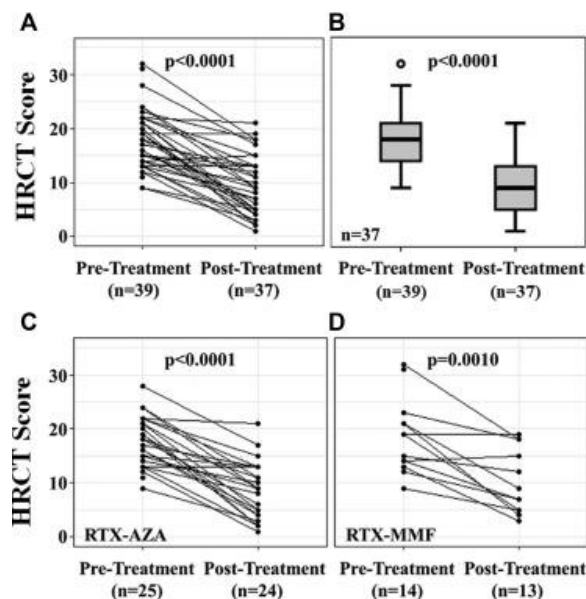
Remission	Prednisone dose	This study N=24	Sustained remission	Mepolizumab trial (10), N=136	Rituximab study (11), N=41
24 weeks	≤ 4 mg/day	8.3%		28%	
	≤ 7.5 mg/day	41.6%		45%	
	Any dose	62.5%			34%
52 weeks	≤ 4 mg/day	16.7%	*4.2%	*19%	
	ANCA (+), n=16	18.8%			
	ANCA (-), n=8	12.5%			
	≤ 7.5 mg/day	45.8%	*33.3%	*24%	
	ANCA (+), n=16	56.3%			
	ANCA (-), n=8	25%			
	Any dose	50%			49%
	ANCA (+), n=16	56.2%			
ANCA (-), n=8	37.5%				

*Remission at week 52 (as of week 24).

EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ANCA: anti-neutrophil cytoplasm antibody.

Verbsky 2021

Analiza wyników HRCT przed i po leczeniu immunosupresyjnym wskazuje na istotną poprawę zarówno w grupie RTX+AZA ($p < 0,0001$), jak i RTX+MMF ($p = 0,001$) (Rys. 3 C i D).



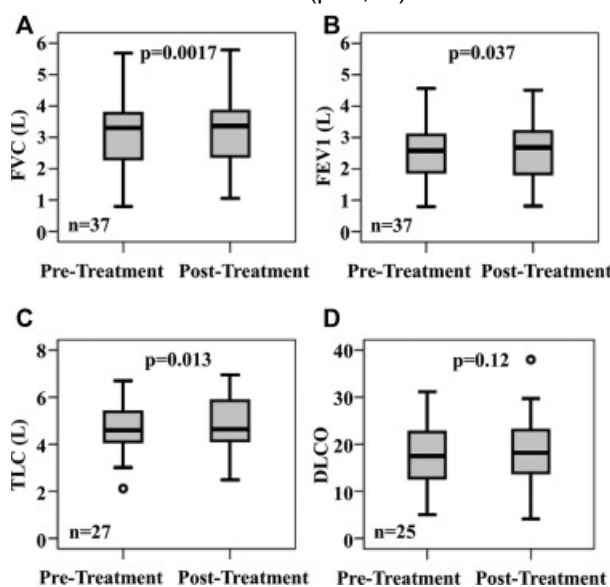
Rysunek 3. Wyniki HRCT klatki piersiowej przed i po leczeniu immunosupresyjnym. Indywidualne wyniki skanów HRCT klatki piersiowej (A) i wykresów pudełkowych (B) pacjentów leczonych skojarzonym leczeniem immunosupresyjnym. Indywidualne wyniki skanowania HRCT klatki piersiowej w odpowiedzi na leczenie skojarzone rytuksymab (RTX) + azatiopryna (AZA) ($n = 24$) (C), RTX + MMF ($n = 13$) (D).

U pacjentów stosujących RTX+AZA lub RTX+MMF odnotowano znamienne statystycznie różnice w zakresie:

- FVC (mediana (IQR): przed rozpoczęciem leczenia: 3,29 (2,13-3,77); po leczeniu: 3,36 (2,39-3,84; $p = 0,0017$);
- FEV1 (mediana (IQR): przed rozpoczęciem leczenia: 2,48 (1,83-3,08); mediana po leczeniu: 2,68 (1,84-3,19; $p = 0,037$);
- TLC (mediana (IQR): przed rozpoczęciem leczenia: 4,57 (3,98-5,36); mediana po leczeniu: 4,61 (4,03-5,69) ($p = 0,013$).

Należy zaznaczyć, że powyższe wyniki dostępne były jedynie dla leczenia immunosupresyjnego łącznie, obejmującego zarówno terapię RTX+AZA, jak i RTX+MMF.

Nie odnotowano znamienych różnic w zakresie DLCO ($p = 0,12$).



Rysunek 4. Wyniki PFT przed i po leczeniu immunosupresyjnym.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była nietolerancja azatiopryny (dolegliwości stawów u 1 pacjenta oraz parestezje lub bóle głowy u 1 pacjenta) lub pogorszenie wyników panelu wątrobowego (LFT) u 5 pacjentów. Sporadycznie zaobserwowano limfopenię lub leukopenię, a podanie AZA lub MMF było wstrzymywane do czasu możliwości bezpiecznego kontynuowania leczenia. U 4 pacjentów podczas leczenia immunosupresyjnego wystąpiło zapalenie płuc (wszyscy pacjenci przed podjęciem leczenia mieli zaawansowaną chorobę płuc i znaczną bronchiektazę). Jeden pacjent z GLILD, guzkowym rozrostem regeneracyjnym, splenomegalią i enteropatią zmarł na posocznicę 7 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem i azatiopryną. U dwóch pacjentów z ciężką chorobą płuc zgodnie z wynikami PFT i skanami HRCT nastąpiła progresja GLILD po leczeniu.

3.3.2. Badania wtórne

Tabela 62. Opis i wyniki badań wtórnych włączonych do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Springer 2021a</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Przeгляд finansowany przez <i>American College of Rheumatology</i>; niektórzy badacze otrzymali wynagrodzenie lub wsparcie w postaci grantu.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: porównanie korzyści i ryzyk wynikających z zastosowania różnych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z eozynofilową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (EGPA)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej w tym Ovid Medline, PubMed, Embase i Cochrane Library w poszukiwaniu opublikowanych w języku angielskim dowodów naukowych, od momentu powstania bazy do sierpnia 2018 r. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w sierpniu 2019 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (≥18 lat) przyjęci do szpitala lub ambulatorium z podejrzeniem lub potwierdzeniem EGPA <p>W przypadku badań dotyczących wielu typów zapalenia naczyń, uwzględniono dane, gdy wyniki były przedstawione oddzielnie lub gdy ponad 80% populacji włączonej do badania stanowili pacjenci z EGPA.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy (GKS) dożylnie, • GKS doustnie, • terapie indukcji remisji: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid (CYC), • rytuksymab (RTX), • mepolizumab; • terapie podtrzymujące remisję: <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna (AZA), • MTX, • RTX, • mykofenolam mofetylu (MMF), • mepolizumab, • omalizumab. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z chorobą (tj. ocena aktywności choroby, objawy kliniczne, nawrót, zgon, jakość życia wyrażona poprzez PRO); • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (SAE, infekcje, nowotwory, toksyczność prowadząca do redukcji dawki lub dyskontynuacji leczenia). <p>Metodyka: Włączano dowody o najwyższym stopniu wiarygodności.</p> <p>Wykluczono dowody, w których nie przedstawiono danych pierwotnych, w tym: listy, opinie i komentarze; przeglądy</p>	<p>Skuteczność</p> <p><u>Oporna/nawracająca choroba po leczeniu glikokortykosteroidami</u> W badaniu Ribi 2008 pacjentów, którzy wymagali podawania prednizolonu w dawce 20 mg/dobę oraz mieli nawrót choroby poddano randomizacji do grupy leczonej AZA (2 mg/kg/dobę przez 6 mies.) lub do grupy leczonej CYC (6 pulsów: 600 mg/m² co 2 tyg. przez 1 mies., następnie co miesiąc). Wykazano, że 50% (5/10) pacjentów z grupy CYC vs 78% (7/9) z grupy AZA osiągnęło remisję. Kolejny nawrót choroby wystąpił u 20% (1/5) pacjentów z grupy CYC vs 43% (3/7) pacjentów w grupie AZA.</p> <p><u>Metotreksat (MTX) w leczeniu indukcyjnym w nie-ciężkiej (non-severe) postaci choroby oraz w terapii podtrzymującej</u> W jednoosrodkowym, prospektywnym, otwartym badaniu Metzler 2004 oceniano zastosowanie MTX (0,3 mg/kg/tyg. dożylnie) jako indukcji remisji u 11 ANCA-negatywnych pacjentów. Większość pacjentów osiągnęła całkowitą (n=6) lub częściową (n=2) remisję, z medianą czasu do uzyskania remisji wynoszącą 5 miesięcy (zakres: 2–12). W 2 jednoosrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach (Metzler 2004, Maritati 2017) MTX (0,3 mg/kg/tyg. dożylnie lub doustnie) był stosowany jako terapia podtrzymująca remisję po terapii indukcyjnej CYC lub MTX. Spośród 40 pacjentów z EGPA, u 14 (35%) wystąpił nawrót choroby w okresie od 24 do 48 miesięcy; jednak w jednym z badań MTX został odstawiony po 12 miesiącach stosowania, natomiast w drugim badaniu po odstawieniu prednizonu i uzyskaniu całkowitej remisji. W badaniu Metzler 2004 pacjenci z EGPA zostali randomizowani do grupy MTX (n=17) lub do grupy CYC (n=13; 1,5 mg/kg/dobę doustnie) stosowanych jako leczenie podtrzymujące. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w częstości nawrotów po 24 mies. pomiędzy grupami MTX i CYC (18% vs 23%; OR=0,71; 95% CI: 0,12; 4,30; p=0,36). Należy jednak podkreślić niską liczebność grup, co może wpływać na wiarygodność wnioskowania o istotności statystycznej różnic w ramach analizy w podgrupach.</p> <p><u>Azatiopryna jako indukcja remisji w nie-ciężkiej postaci choroby (FFS=0)</u> W podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją (Puechal 2017) oceniano skuteczność dodania AZA (2 mg/kg/dobę przez 1 rok, do 3 mg/kg/dobę w przypadku niewystarczającej odpowiedzi) do placebo (PLB) w terapii indukcyjnej u pacjentów z EGPA, mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) oraz guzkowym zapaleniem tętnic (PAN). Wszyscy pacjenci byli leczeni wstępnie określoną terapią GKS, która była redukowana w ciągu 6 miesięcy. Do badania włączono 51 pacjentów – 25 w grupie AZA oraz 26 w grupie PLB. Początkową remisję uzyskano u 100% uczestników z EGPA leczonych AZA i 96% pacjentów z EGPA w grupie PLB. W 24 miesiącu nie stwierdzono różnic grupami AZA i PLB w zakresie: częstości występowania nawrotów (48% vs 42%; OR=1,29; 95% CI: 0,42; 4,00; p=0,328), poważnych nawrotów (16% vs 13%; OR=1,33; 95% CI: 0,27; 6,70; p=0,363) oraz zaostrzeń astmy/zapalenia błony śluzowej nosa (24% vs 19%; OR=1,33; 95% CI: 0,35; 5,06; p=0,340).</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p><u>Azatiopryna jako indukcja remisji w nie-ciężkiej postaci choroby (FFS=0)</u> Wśród wszystkich uczestników badania nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>narracyjne; przeglądy systematyczne; badania epidemiologiczne, które zawierały jedynie wyniki dotyczące częstości występowania lub zapadalności; badania, w których uczestniczyło <10 pacjentów z zapaleniem naczyń; badania, które dotyczyły zapalenia naczyń ograniczonego do narządu z wyjątkiem zapalenia naczyń z ograniczeniem do nerek; badania na zwierzętach.</p> <p><u>Do przeglądu włączono 190 dowodów naukowych.</u></p>	<p>częstości występowania poważnych (<i>severe</i>) zdarzeń niepożądanych (48% vs 47%; OR=1,04; 95% CI: 0,46; 2,32; p=0,466). Odnotowano więcej poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku AZA (17% vs 6%; OR=3,23; 95% CI: 0,80; 13,02; p=0,050), jednak nie wykazano istotności statystycznej różnic.</p>
<p>Springer 2021b</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Niektórzy badacze otrzymali wynagrodzenie lub wsparcie w postaci grantu.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: porównanie korzyści i ryzyk (toksyczności) wynikających z zastosowania różnych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) oraz makroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej w tym Ovid Medline, PubMed, Embase i Cochrane Library w poszukiwaniu opublikowanych w języku angielskim dowodów naukowych, od momentu powstania bazy do sierpnia 2018 r. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w sierpniu 2019 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (≥18 lat), którzy przyjęci do szpitala lub ambulatorium z podejrzeniem lub potwierdzeniem GPA/MPA <p>W przypadku badań dotyczących wielu typów zapalenia naczyń, uwzględniono dane, gdy wyniki były przedstawione oddzielnie lub gdy ponad 80% populacji włączanej do badania stanowili pacjenci z GPA/MPA.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy (GKS) dożylnie, • GKS doustnie, • terapie indukcyjne remisji: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid (CYC), • rytuksymab (RTX), • metotreksat (MTX); • terapie podtrzymujące remisje: <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna (AZA), • MTX, • RTX, • Mykofenolam mofetylu (MMF), • leflunomid (LEF), • sulfametoksazol/trimetoprim (SMZ/TMP), • immunoglobuliny dożylnie (IVIg). <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe związane z chorobą (tj. ocena aktywności choroby, objawy kliniczne, nawrót, zgon, jakość życia wyrażona poprzez wyniki raportowane 	<p>Skuteczność</p> <p><u>Terapie stosowane w indukcji remisji</u></p> <p><u>Metotreksat vs cyklofosfamid w nie-cieźkiej (<i>non-severe</i>) postaci choroby</u></p> <p>W wieloośrodkowym, otwartym badaniu z randomizacją (De Groot 2005, Faurschou 2012) porównywano zastosowanie MTX (20-25 mg/tydz. doustnie) z CYC (2 mg/kg/d doustnie). Wskaźnik remisji był niegorszy (<i>non-inferior</i>) w grupie MTX w porównaniu do CYC w 6 miesiącu (90% vs 94%). Ocena w 18 miesiącu wskazała, że odsetek nawrotów był istotnie statystycznie wyższy w grupie MTX (70% vs 47%; p=0,023). Przy medianie obserwacji wynoszącej 6 lat, skumulowane przeżycie wolne od nawrotu było niższe w ramieniu MTX, przy czym nie uzyskano znamienności statystycznej różnic (p=0,056). Skumulowany czas trwania terapii GKS był znamienne statystycznie wyższy w grupie MTX w 18 miesiącu (mediana: 15 mies. (IQR: 12-18) vs 12 mies. (IQR: 12-15), p=0,005), co utrzymywało się również między mies. 18 a 60 (mediana: 36 mies. (IQR: 18-42) vs 18 mies. (IQR: 0-36), p=0,004).</p> <p><u>Terapie stosowane w celu podtrzymania remisji</u></p> <p><u>MTX vs AZA</u></p> <p>W otwartym badaniu z randomizacją Pagnoux 2008 porównano zastosowanie terapii MTX (miareczkowany do 25 mg/dzień, doustnie) z AZA (2 mg/kg/d) stosowanych przez 12 miesięcy w celu podtrzymania remisji po indukcji remisji za pomocą dożylnego CYC. Niskie dawki prednizonu (5 mg/d) kontynuowano do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii indukcyjnej. W trakcie obserwacji trwającej średnio 29 miesięcy, nie wykazano znamiennych różnic w częstości nawrotów pomiędzy grupami MTX i AZA (HR: 0,92; niska wiarygodność dowodów).</p> <p><u>RTX vs AZA</u></p> <p>W otwartym badaniu z randomizacją (Guillevin 2014, Terrier 2018, Pugnet 2016) porównywano zastosowanie RTX (500 mg dożylnie w dniach 0 i 14, a następnie w miesiącach 6, 12 i 18 po uzyskaniu remisji) z AZA (2 mg/kg/d przez 12 mies., 1,5 mg/kg/d przez 6 mies, następnie 1 mg/kg/d przez 4 mies.) po indukcji remisji za pomocą CYC w podaniu dożylnym. Pacjenci kontynuujący terapię niskiej dawki prednizonu (5 mg/d) przez okres do 18 miesięcy, a następnie kontynuowali leczenie według uznania lekarza prowadzącego. W grupie terapii podtrzymującej AZA w porównaniu do RTX wystąpiło istotnie statystycznie więcej poważnych nawrotów choroby w 28 miesiącu (HR: 6,61; 95% CI: 1,56; 27,96, umiarkowana wiarygodność dowodów) oraz 60 miesiącu (HR: 2,51; 95% CI: 1,35; 4,69; umiarkowana wiarygodność dowodów). Wykazano znamienne statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym (OS) w 60 mies. w grupie RTX</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>przez pacjenta (PRO));</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (SAE, infekcje, nowotwory, toksyczność prowadząca do dyskontynuacji leczenia). <p>Metodyka: Włączano dowody o najwyższym stopniu wiarygodności. Wykluczono dowody, w których nie przedstawiono danych pierwotnych, w tym: listy, opinie i komentarze; przeglądy narracyjne; przeglądy systematyczne; badania epidemiologiczne, które zawierały jedynie wyniki dotyczące częstości występowania lub zapadalności; badania, w których uczestniczyło <10 pacjentów z zapaleniem naczyń lub >10 pacjentów, ale tylko <10 pacjentów dot. zapalenia naczyń; badania, które dotyczyło zapalenia naczyń ograniczonego do narządu z wyjątkiem zapalenia naczyń z ograniczeniem do nerek; badania na zwierzętach. <u>Do przeglądu włączono 729 dowodów naukowych.</u></p>	<p>względem AZA (100% vs 95%; $p=0,045$). W ocenie przeprowadzonej w 60 miesięcy czas wolny od nawrotu lub toksyczności był istotnie dłuższy w grupie RTX (różnica 12,6 miesiąca; $p<0,001$). W 24 miesiącu ocena w zakresie jakości życia wykazała znamiennej różnicę w ramach komponenty fizycznej skali SF-36 w grupie RTX w porównaniu do AZA (średnia różnica: 3,95; 95% CI: 0,28; 8,18; niska wiarygodność dowodów), natomiast w komponente psychicznej SF-36 istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia AZA (średnia różnica: 4,23; 95% CI: 0,17, 8,29; niska wiarygodność dowodów).</p> <p>MMF vs AZA W otwartym badaniu z randomizacją Hiemstra 2010 porównywano zastosowanie MMF (2000 mg/d na początku, 1500 mg/d przez 12 mies., następnie 1000 mg/d przez 18 mies.) z AZA (2 mg/kg/d na początku, 1,5 mg/kg/d przez 12 mies., następnie 1 mg/kg/d przez 18 mies.) po indukcji remisji za pomocą CYC w podaniu dożylnym lub doustnym. GKS były powoli wycofywane przez cały okres trwania badania (prednizolon 15 mg/d w okresie remisji, zmniejszony do 5 mg/d przez 12 miesięcy, następnie odstawiony w 24 miesiącu). Przy medianie obserwacji wynoszącej 39 miesięcy (IQR: 0,66-53,6 mies.) odnotowano istotny statystycznie wyższy odsetek nawrotów w grupie MMF względem AZA (nieskorygowany HR: 1,69; 95% CI: 1,06, 2,70, niska wiarygodność dowodów). Zaobserwowano również wyższy odsetek ciężkich nawrotów w grupie MMF, jednak nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej (HR: 2,14; 95% CI: 0,99, 4,64; niska wiarygodność dowodów). Odnotowano po 1 zgodnie w grupie MMF i AZA.</p> <p>Krótkotrwała (do 24 mies.) vs długotrwała kontynuacja terapii podtrzymującej AZA W 2 badaniach z randomizacją (Karras 2017, Sanders 2016) oceniano leczenie podtrzymujące AZA (1,5 mg/kg/d) przez 18 do 24 miesięcy, w porównaniu z okresem stosowania 48 miesięcy po indukcji remisji za pomocą CYC. W badaniu Karras 2017 włączano pacjentów z GPA, MPA oraz ograniczonym do nerek zapaleniem naczyń oraz kontynuowano leczenie prednizolonem w małej dawce (5 mg/d) przez czas trwania terapii podtrzymującej. W badaniu Sanders 2016 włączano jedynie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u których wykazano obecność PR3-ANCA oraz odstawiono terapię GKS po 24 do 34 tygodniach od rozpoznania. W obu badaniach wykazano znamiennej różnicę w zakresie częstości nawrotów, które występowały częściej w grupie krótszego stosowania terapii podtrzymującej AZA (OR: 4,70; 95% CI: 2,31; 9,55; umiarkowana wiarygodność dowodów).</p> <p>Bezpieczeństwo Terapie stosowane w celu podtrzymania remisji</p> <p>MTX vs AZA W otwartym badaniu z randomizacją Pagnoux 2008 w trakcie obserwacji trwającej średnio 29 miesięcy nie wykazano istotnych różnic w zakresie: SAEs (OR: 2,45; 95% CI: 0,80; 7,53; bardzo niska wiarygodność dowodów), ciężkich infekcji (OR: 5,34; 95% CI: 0,61; 47,13; bardzo niska wiarygodność dowodów), wystąpienia nowotworów (OR: 0,49; bardzo niska wiarygodność dowodów) oraz zgonu (OR: 3,05; 95% CI: 0,12; 76,26; bardzo niska wiarygodność dowodów).</p> <p>RTX vs AZA W otwartym badaniu z randomizacją (Guillevin 2014, Terrier 2018, Pugnet 2016) nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej między RTX i AZA w zakresie częstości występowania SAE w 60 miesiącu (HR: 1,02; 95% CI: 0,63, 1,62; niska wiarygodność dowodów).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																			
			<p><u>MMF vs AZA</u> W otwartym badaniu z randomizacją Hiemstra 2010 nie wykazano znamiennej różnicy między grupami MMF i AZA w zakresie: SAE (HR: 0,53; 95% CI: 0,23; 1,18; niska wiarygodność dowodów), ciężkich zakażeń (HR: 0,52; 95% CI: 0,11; 2,36; niska wiarygodność dowodów), leukopenii (HR: 0,5; niska wiarygodność dowodów), występowania nowotworów złośliwych (HR: 0,25; 95% CI: 0,02; 2,62; niska wiarygodność dowodów) oraz nietolerancji leku prowadzącej do jego odstawienia (HR: 2,59; 95% CI: 0,55; 12,08; niska wiarygodność dowodów).</p> <p><u>Krótkotrwała (do 24 mies.) vs długotrwała kontynuacja terapii podtrzymującej AZA</u> W 2 badaniach z randomizacją (Karras 2017, Sanders 2016), w których oceniano krótkotrwałe vs długotrwałe leczenie podtrzymujące AZA nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie: AE (OR: 0,82; 95% CI: 0,38; 1,75; niska wiarygodność dowodów), śmiertelności (OR: 0,44; 95% CI: 0,08; 2,38; umiarkowana wiarygodność dowodów) oraz wskaźnika uszkodzenia naczyń – VDI (średnia różnica: 0; 95% CI: 0,07; 0,07; umiarkowana wiarygodność dowodów).</p>																																			
<p>He 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Wsparcie przez National Natural Science Foundation of China</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie wskazali żadnych potencjalnych konfliktów interesów do ujawnienia.</p>	<p>Cel: ocena punktów czasowych dla występowania nawrotu oraz czynników ryzyka nawrotu choroby</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej tj. PubMed, Embase i Cochrane Library od ich powstania do 30 marca 2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV), w tym GPA i/lub MPA, klasyfikacja AAV wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR), definicji Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) lub algorytmu Europejskiej Agencji Leków (EMA). <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia indukcyjna w postaci GKS lub CYC. <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-letni, 3-letni lub 5-letni skumulowany wskaźnik nawrotów (CRR), lub krzywa przeżycia do obliczeń. <p>Metodyka: Włączano badania kohortowe lub analizy post-hoc. Wykluczano badania: obejmujące populację pediatryczną, o niskiej liczebności próby (<100), z inną definicją nawrotu, o innej metodyce niż określona w kryteriach włączenia tj. RCT, kliniczno-kontrolne, przekrojowe, przeglądy, opisy przypadków, listy, artykuły redakcyjne, komentarze, abstrakty konferencyjne</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Skumulowane wyniki 2 badań (Morgan 2017, Hilhorst 2016 - łącznie 426 pacjentów) wskazują na 2,33-krotny wzrost ryzyka nawrotu w przypadku terapii podtrzymującej z wykorzystaniem MMF w porównaniu do zastosowania AZA (aHR: 2,33; 95% CI: 1,62; 3,35; p<0,00001).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log(Hazard Ratio)</th> <th>SE</th> <th>Relapse Total</th> <th>Nonrelapse Total</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">3.1.12 Maintenance therapy (MMF/AZA)</td> </tr> <tr> <td>Morgan 2017</td> <td>0.75612198</td> <td>0.20647042</td> <td>102</td> <td>150</td> <td>81.0%</td> <td>2.13 [1.42, 3.19]</td> </tr> <tr> <td>Hilhorst 2016</td> <td>1.21845725</td> <td>0.4258482</td> <td>85</td> <td>89</td> <td>19.0%</td> <td>3.38 [1.47, 7.79]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>187</td> <td>239</td> <td>100.0%</td> <td>2.33 [1.62, 3.35]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.95, df = 1 (P = 0.33); I² = 0% Test for overall effect: Z = 4.54 (P < 0.00001)</p> <p>Rysunek 1. Wykres typu forrest plot dla czynników ryzyka związanych z nawrotem choroby (terapia podtrzymująca MMF vs AZA)</p>	Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Relapse Total	Nonrelapse Total	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	3.1.12 Maintenance therapy (MMF/AZA)							Morgan 2017	0.75612198	0.20647042	102	150	81.0%	2.13 [1.42, 3.19]	Hilhorst 2016	1.21845725	0.4258482	85	89	19.0%	3.38 [1.47, 7.79]	Subtotal (95% CI)			187	239	100.0%	2.33 [1.62, 3.35]
Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Relapse Total	Nonrelapse Total	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI																																
3.1.12 Maintenance therapy (MMF/AZA)																																						
Morgan 2017	0.75612198	0.20647042	102	150	81.0%	2.13 [1.42, 3.19]																																
Hilhorst 2016	1.21845725	0.4258482	85	89	19.0%	3.38 [1.47, 7.79]																																
Subtotal (95% CI)			187	239	100.0%	2.33 [1.62, 3.35]																																
<p>Van Stigt 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p>	<p>Cel: ocena skuteczność obecnie znanych terapii pozapłucnej choroby</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z z CVID z chorobą ziarniniakową, zdiagnozowaną przed leczeniem przez 	<p>Skuteczność</p> <p>Tabela . Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu CVID-EGD z wynikami dotyczącymi</p>																																			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																
brak <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak jakichkolwiek związków komercyjnych lub finansowych, które mogłyby być interpretowane jako potencjalny konflikt interesów.	ziarniniakowej w pospolitych zmiennych niedoborach odporności (CVID+EGD) w porównaniu ze znanymi schematami leczenia płucnej choroby ziarniniakowej w CVID (CVID+PGD). <u>Synteza wyników:</u> jakościowa Przeprowadzono przeszukanie (5 grudnia 2019 r.) baz informacji medycznych tj. Embase, Medline (Ovid), Web-of-Science Core Collection, Cochrane Central i Google Scholar; włączano recenzowane publikacje anglojęzyczne. Wykluczano abstrakty konferencyjne. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 14 lipca 2020 r.	klinicystę poprzez biopsję/obrazowanie radiograficzne/analizę czynnościową (badanie czynności płuc, badanie oczu)/ocenę kliniczną; • leczenie choroby ziarniniakowej. Artykuły opisujące sarkoidozę u pacjentów z CVID lub opisujące pacjentów z CVID z chorobą ziarniniakową podobną do sarkoidozy zostały włączone do analizy. <u>Interwencja:</u> brak ograniczeń <u>Punkty końcowe</u> • wynik leczenia wyrażone w zakresie obrazowania radiograficznego, testy czynnościowe lub ocenę kliniczną. <u>Metodyka:</u> Wykluczano publikacje, które uzyskały niską ocenę jakości (≤ 2). <u>Do przeglądu włączono 64 dowody naukowe (95 pacjentów – 44 z CVID+EGD, 51 z CVID+PGD).</u>	remisji (remisja/brak remisji). <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment regimens in CVID+EGD</th> <th>Total</th> <th>Treatment courses with remission</th> <th>Treatment courses without remission</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>steroids</td> <td>21</td> <td>18 (85.7%)</td> <td>3 (14.3%)</td> </tr> <tr> <td>IgRT</td> <td>6</td> <td>3 (50%)</td> <td>3 (50%)</td> </tr> <tr> <td>infliximab</td> <td>6</td> <td>6 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>steroids with IgRT</td> <td>4</td> <td>4 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>etanercept</td> <td>3</td> <td>3 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>anti-mycobacterial therapy</td> <td>1</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (100%)</td> </tr> <tr> <td>adalimumab</td> <td>1</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (100%)</td> </tr> <tr> <td>antibiotics with steroids</td> <td>1</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (100%)</td> </tr> <tr> <td>antibiotics, anti-fungal therapy, steroids, cyclosporine, hydroxychloroquine, IFN-γ, MTX</td> <td>1</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (100%)</td> </tr> <tr> <td>cyclophosphamide</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>cyclosporine</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>IFN-alpha with anti-mycobacterial therapy</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>MMF</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>steroids with anti-mycobacterial therapy</td> <td>1</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (100%)</td> </tr> <tr> <td>steroids with azathioprine</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>steroids with infliximab</td> <td>1</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (100%)</td> </tr> <tr> <td>steroids with methotrexate</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>steroids with rituximab</td> <td>1</td> <td>1 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>53</td> <td>41</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>IgRT, immunoglobulin replacement therapy; IFN, interferon; MTX, methotrexate; MMF, mycophenolate mofetil. Percentages are of total number of treatment courses per treatment regimen.</i></p> Tabela . Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu CVID-PGD z wynikami dotyczącymi remisji (remisja/brak remisji).	Treatment regimens in CVID+EGD	Total	Treatment courses with remission	Treatment courses without remission	steroids	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	IgRT	6	3 (50%)	3 (50%)	infliximab	6	6 (100%)	0 (0%)	steroids with IgRT	4	4 (100%)	0 (0%)	etanercept	3	3 (100%)	0 (0%)	anti-mycobacterial therapy	1	0 (0%)	1 (100%)	adalimumab	1	0 (0%)	1 (100%)	antibiotics with steroids	1	0 (0%)	1 (100%)	antibiotics, anti-fungal therapy, steroids, cyclosporine, hydroxychloroquine, IFN- γ , MTX	1	0 (0%)	1 (100%)	cyclophosphamide	1	1 (100%)	0 (0%)	cyclosporine	1	1 (100%)	0 (0%)	IFN-alpha with anti-mycobacterial therapy	1	1 (100%)	0 (0%)	MMF	1	1 (100%)	0 (0%)	steroids with anti-mycobacterial therapy	1	0 (0%)	1 (100%)	steroids with azathioprine	1	1 (100%)	0 (0%)	steroids with infliximab	1	0 (0%)	1 (100%)	steroids with methotrexate	1	1 (100%)	0 (0%)	steroids with rituximab	1	1 (100%)	0 (0%)	Total	53	41	12
Treatment regimens in CVID+EGD	Total	Treatment courses with remission	Treatment courses without remission																																																																																
steroids	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)																																																																																
IgRT	6	3 (50%)	3 (50%)																																																																																
infliximab	6	6 (100%)	0 (0%)																																																																																
steroids with IgRT	4	4 (100%)	0 (0%)																																																																																
etanercept	3	3 (100%)	0 (0%)																																																																																
anti-mycobacterial therapy	1	0 (0%)	1 (100%)																																																																																
adalimumab	1	0 (0%)	1 (100%)																																																																																
antibiotics with steroids	1	0 (0%)	1 (100%)																																																																																
antibiotics, anti-fungal therapy, steroids, cyclosporine, hydroxychloroquine, IFN- γ , MTX	1	0 (0%)	1 (100%)																																																																																
cyclophosphamide	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
cyclosporine	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
IFN-alpha with anti-mycobacterial therapy	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
MMF	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
steroids with anti-mycobacterial therapy	1	0 (0%)	1 (100%)																																																																																
steroids with azathioprine	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
steroids with infliximab	1	0 (0%)	1 (100%)																																																																																
steroids with methotrexate	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
steroids with rituximab	1	1 (100%)	0 (0%)																																																																																
Total	53	41	12																																																																																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski			
			Treatment regimen in CVID+PGD	Total	Treatment courses with remission	Treatment courses without remission
			steroids	15	10 (66.7%)	5 (33.3%)
			rituximab with azathioprine	12	11 (91.7%)	1 (8.3%)
			rituximab	6	6 (100%)	0 (0%)
			steroids with IgRT	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)
			IgRT	5	4 (80%)	1 (20%)
			MMF	3	3 (100%)	0 (0%)
			anti-mycobacterial therapy	2	0 (0%)	2 (100%)
			IgRT with MMF	2	2 (100%)	0 (0%)
			infliximab	2	2 (100%)	0 (0%)
			steroids with rituximab with azathioprine	2	2 (100%)	0 (0%)
			cyclophosphamide	1	0 (0%)	1 (100%)
			IgRT with infliximab	1	1 (100%)	0 (0%)
			IgRT with methotrexate with hydroxychloroquine	1	1 (100%)	0 (0%)
			IgRT with rituximab	1	1 (100%)	0 (0%)
			rituximab with MMF	1	1 (100%)	0 (0%)
			steroids with azathioprine	1	1 (100%)	0 (0%)
			steroids with cyclophosphamide	1	1 (100%)	0 (0%)
			steroids with cyclosporine	1	1 (100%)	0 (0%)
			steroids with IgRT with anti-mycobacterial therapy	1		1 (100%)
				64	51	13
			<small>IgRT, immunoglobulin replacement therapy; IFN, interferon; MMF, mycophenolate mofetil. Percentages are of total number of treatment courses per treatment regimen.</small>			
			RTX±AZA Zarówno rytuksymab, jak i azatiopryna były rzadko podawane w grupie CVID+EGD (2 pacjentów). W grupie CVID+PGD leczenie skojarzone RTX+AZA było drugim najczęściej raportowanym schematem leczenia (12/64 kursów leczenia) i wiązało się z remisją w 11 z 12 kursów leczenia (91,7%). Ponadto, raportowano również 2 kursy leczenia w CVID+PGD obejmujące GKS+RTX+AZA, oraz 1 AZA+GKS – wszystkie zostały uznane za skuteczne jako leczenie choroby ziarniniakowe (100% remisji).			

AAV – zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. *ANCA-associated vasculitides*); ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*); AZA – azatiopryna, CVID – pospolite zmienne niedobory odporności (ang. *Common Variable Immunodeficiency*); CYC – cyklofosfamid; EGD – pozapłucna choroba ziarniniakowa (ang. *extrapulmonary granulomatous disease*); EGPA – eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*); FFS – 5 punktowa skala oceny (ang. *Five-Factor Score*); GKS – glikokortykosteroidoterapia; GPA - ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*); MMF – mykofenolam mofetylu; MPA – mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*); MTX – metotreksat, PAN – guzkowe zapalenie tętnic (ang. *polyarteritis nodosa*); PGD – płucna choroba ziarniniakowa (ang. *pulmonary granulomatous disease*); PRO – wyniki raportowane przez pacjenta (ang. *patients reported outcomes*); RTX – rytuksymab; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*); SMZ – sulfametoksazol; TMP – trimetoprim; VDI – wskaźnik uszkodzenia naczyń (ang. *Vasculitis Damage Index*).

3.4. Sarkoidoza – wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

3.4.1. Badania pierwotne

3.4.1.1. Charakterystyka badań pierwotnych

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu sarkoidoza.

Tabela 73. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu sarkoidoza

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rossides 2021</p> <p>Źródło finansowania: Granty od: Swedish Heart-Lung Foundation (Hjärt-Lungfonden, I Swedish Society of Medicine (Svenska Läkaresällskapet); the Swedish Research Council (Vetenskapsrådet), the Strategic Research Area in Epidemiology at Karolinska Institutet (SfoEpi), regional agreement on medical training and clinical research (ALF) between Region Stockholm and Karolinska Institutet.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Metodyka: retrospektywna symulacja na podstawie danych ze szwedzkiego rejestru przepisanych leków (PDR)</p> <p>Cel: porównanie 6-miesięcznego ryzyka infekcji po rozpoczęciu zastosowania MTX lub AZA w leczeniu sarkoidozy</p> <p>Interwencja 1: MTX (zazwyczaj do 15 mg/tydz, następnie suplementacja kwasem foliowym)</p> <p>Interwencja 2: AZA (zazwyczaj 150 mg/d)</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (pacjentów włączano do obserwacji na podst. danych z PDR z okresu od stycznia 2006 do czerwca 2013)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosli w wieku 18-85 lat, • ≥2 wizyty zakodowane w Narodowym Rejestrze Pacjentów (NPR) w ICD dot. sarkoidozy • ≥1 kortykosteroid systemowy, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających obserwację (dane z PDR) • rozpoznanie choroby zakaźnej ≤6 mies. od rozpoczęcia stosowania MTX lub AZA (dane z NPR, choroba zakaźna jako podstawowe rozpoznanie) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego lub płuca zawarte w Rejestrze Nowotworów ±6 miesięcy od pierwszej wizyty z powodu sarkoidozy w NPR • AZA lub MTX stosowane ≤6 miesięcy przed włączeniem do badania <p>Liczba pacjentów: 926 (667 w grupie MTX, 259 w grupie AZA)</p>	<p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko infekcji - RR, RD

NPR - Narodowy Rejestr Pacjentów (ang. *National Patient Register*), PDR – Rejestr przepisanych leków (ang. *Prescribed Drug Register*), RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

3.4.1.2. Wyniki badań pierwotnych

Rossides 2021

W ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zidentyfikowano 43 infekcje w grupie metotreksatu w porównaniu z 29 infekcjami w grupie azatiopryny. W obu grupach dla 6 pacjentów nie można było ustalić danych dot. wystąpienia zakażenia z powodu ich śmierci przed upływem 6-miesięcznego okresu obserwacji. 5 z 43 zdarzeń w grupie metotreksatu wystąpiło u 2 pacjentów, a 2 z 29 zdarzeń w grupie azatiopryny przypisano jednej osobie.

Skorygowane ryzyko infekcji w ciągu 6 miesięcy u osób rozpoczynających leczenie metotreksatem wynosiło 6,80% (95% CI: 5,27, 8,62) w porównaniu z 11,99% (95% CI: 9,96, 14,25;) u osób rozpoczynających leczenie azatiopryną. Rozpoczęcie leczenia metotreksatem było związane z 43% mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby zakaźnej w ciągu 6 m-cy w porównaniu z rozpoczęciem leczenia azatiopryną (RR: 0,57; 95% CI: 0,39, 0,82); różnica ryzyka: -5,17%; 95% CI: -8,53%, -1,82%), co oznacza, że dziewiętnaście osób musi rozpocząć stosowanie metotreksatu (vs azatiopryna), aby u jednej w ciągu 6 miesięcy rozwinęła się choroba zakaźna. Dalsze analizy wykazały, że korzystny wpływ MTX na ryzyko zakażenia był silniejszy po 3 miesiącach (RR: 0,47), ale osłabiony po 9 miesiącach (RR: 0,77).

Tabela 84. Skorygowana różnica ryzyka i RR wystąpienia infekcji związanej z rozpoczęciem leczenia sarkoidozy metotreksatem w porównaniu z azatiopryną w ciągu 6 miesięcy.

Infectious disease at 6 months	Methotrexate initiation (<i>n</i> = 667)	Azathioprine initiation (<i>n</i> = 259)
Infectious disease, <i>n</i> (%)	43 (6.4)	29 (11.2)
Adjusted risk (95% CI), %	6.80 (5.27, 8.62)	11.99 (9.96, 14.25)
Adjusted risk difference (95% CI), % (TMLE)	-5.17 (-8.53, -1.82)	0.00 (reference)
Adjusted RR (95% CI), TMLE	0.57 (0.39, 0.82)	1.00 (reference)
Adjusted RR (95% CI), MPR	0.57 (0.34, 0.97)	1.00 (reference)

Zdaniem autorów obserwacje wskazujące na niższe ryzyko zakażeń u osób chorych na sarkoidozę w przypadku leczenia metotreksatem niż azatiopryną powinny zostać jeszcze potwierdzone w badaniach randomizowanych.

3.4.2. Badania wtórne

Tabela 95. Opis i wyniki badań wtórnych włączonych do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wskazaniu sarkoidoza.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Gallegos 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: ocena zastosowania terapii niesteroidowych w leczeniu sarkoidoza z zajęciem serca (CS), ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności w zakresie parametrów klinicznych i obrazowych serca oraz profilu bezpieczeństwa, stosowanych jako terapia uzupełniająca lub alternatywna do leczenia glikokortykoidami</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznych tj. <i>Cochrane Library, Ovid Medline, Ovid Embase, PubMed i Web of Science Core Collection</i> od momentu powstania bazy do sierpnia 2020 r. Wyszukiwanie nie było ograniczone przez język, typ oraz datę publikacji. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 29 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z CS rozpoznaną na podstawie na podstawie biopsji endomiokardialnej i/lub sarkoidozy układowej z wynikami badań obrazowych lub klinicznych wskazujących na zajęcie serca <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapię oszczędzające użycie steroidów (<i>steroid-sparing medications</i>) <p>Punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> I-rzędowe: ocena skuteczności niesteroidowych środków przeciwzapalnych, w tym m.in. częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zmian parametrów obrazowania, tj. FDG PET serca (wychwył znacznika FDG w mięśniu sercowym i/lub defekty perfuzji), echokardiografia (tj. czynność komór) lub rezonans magnetyczny, II-rzędowe: profil bezpieczeństwa, zmiana średniej dawki kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia <p>Metodyka: Z przeglądu wykluczono opisy przypadków.</p> <p><u>Do przeglądu włączono 23 badania (480 pacjentów), obejmujące leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> syntetycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (sDMARD) tj. metotreksat (MTX; n=83), mykofenolan mofetylu (MMF; n=68), cyklofosfamid (CYC; n=22), azatiopryna (AZA; n=19), cyklosporyna A po przeszczepie serca (n=1); biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (bDMARD) tj. infliksimab (n=171), adalimumab (n=64), rytuksymab (n=6), etanercept (n=1), gaolimumab (n=1). 	<p>W 3 retrospektywnych badaniach kohortowych (Yazaki 2014, Yokumatsu 2018, Nagai 2014) badano kardiologiczne efekty stosowania metotreksatu jako terapii uzupełniającej do terapii podtrzymującej małych dawek sterydów lub zmniejszania dawki prednizolonu w przypadku nawrotu CS z powodu słabej odpowiedzi na kortykosteroidy lub z powodu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidów.</p> <p>W badaniu Yazaki 2014, stosowanie MTX (7,5 mg/tydz. doustnie) spowodowało poprawę defektów perfuzji mięśnia sercowego i zmniejszenie wychwytu 67Ga w badaniu PET u 2 z 7 pacjentów (28,6%). Wiązało się to również z istotnym zmniejszeniem średniej dziennej dawki prednizonu, a także z istotnym zmniejszeniem poziomu HbA1c i trójglicerydów.</p> <p>W badaniu Yokumatsu 2018, stosowanie MTX (dawka początkowa 6 mg/tydz. wraz z redukcją dawki prednizolonu) u 6 pacjentów obserwowanych przez średni okres 17,3 mies. spowodowało znaczące zmniejszenie wychwytu 18F-FDG we wszystkich przypadkach, z prawie całkowitym ustąpieniem wychwytu znacznika fluorodeoksyglukozy (FDG) u 3 pacjentów (50%). Nastąpiła również poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) ze wzrostem z 41,8% do 45,4% (poziom istotności nie podany). Zapalenie płuc zostało zgłoszone jako AE u 1 pacjenta (16,7%).</p> <p>W badaniu Nagai 2014, w którym porównywano zastosowanie MTX zprednizolonem (n=10) z prednizolonem w monoterapii (n=7) wykazano, istotną statystycznie różnicę dla terapii skojarzonej vs monoterapia. Zastosowanie terapii skojarzonej wiązało się ze stabilizacją LVEF i NT-proBNP w ciągu 5 lat obserwacji, w przeciwieństwie do grupy otrzymującej prednizolon w monoterapii, w której nastąpił stopniowy spadek LVEF i ostateczny wzrost średniego NT-proBNP.</p> <p>W badaniu retrospektywnym Rosenthal 2019 25 pacjentów otrzymywało MTX dodatkowo do prednizonu. Zastosowanie MTX spowodowało zmniejszenie i ustąpienie wychwytu 18F-FDG odpowiednio w 88% i 60% wszystkich pacjentów.</p> <p>W 2 retrospektywnych, jednoosrodkowych badaniach kohortowych prowadzonych we Francji (Ballul 2019, Chapelon-Abric 2017) badano zastosowanie MTX i/lub sDMARDs tj. AZA i CIC jako terapii uzupełniającej do kortykosteroidów. W badaniu Ballul 2019 porównywano 12 pacjentów otrzymujących leczenie oszczędzające użycie steroidów za pomocą MTX (15-20 mg/tydz., n=5, 41,7%), AZA (2 mg/kg/dobę; n=5, 41,7%) lub CYC (0,7 mg/m² co 4 tyg. przez 24 tyg.; n=2, 16,7%) z 24 pacjentami otrzymującymi wyłącznie sterydy. W ciągu mediany obserwacji wynoszącej 3,6 miesiąca znamiennej statystycznie różnicę w zakresie nawrotu klinicznego, zdefiniowanego jako redukcja LVEF, blok serca przedsiolkowo-komorowy 3. stopnia, częstoskurcz przedsiolkowy/komorowy lub nagły zgon sercowy (6,7% vs 45,8%; p=0,048). Ciężkie infekcje obserwowano u 16,7% pacjentów w każdej z grup badania.</p> <p>W badaniu Chapelon-Abric 2017 zastosowanie CYC (500-700 mg/m² /mies. dożylnie n=20, 57,1%), a następnie standardowej terapii MTX (0,3 mg/kg/tydz.) z redukcją steroidów również skutkowało wyższym wskaźnikiem poprawy wskaźników czynności serca (brak kardiologicznych objawów klinicznych i normalizacja wszystkich nieprawidłowych badań wyjściowych: EKG, Holter, echokardiogram, inne badania obrazowe serca) w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie sterydy (82,9% vs 75%). Nie odnotowano ciężkich infekcji ani innych AE tj. nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby.</p>

bDMARD – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *biological disease modifying antirheumatic drugs*); CS – sarkoidoza z zajęciem serca (ang. *cardiac sarcoidosis*); FDG – fluorodeoksyglukoza; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NT-proBNP – ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; sDMARD – syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*).

3.5. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 20.07.2022 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 [2] dotyczącą zaburzeń układu immunologicznego w ramach działań niepożądanych. Komitet 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.

We wrześniu 2021 r. EMA podała nową treść informacji o produkcie zawierającym metotreksat [3] w ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania: na podstawie danych dotyczących zgłoszeń przypadków oraz baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, komitet PRAC uznał, że nie można wykluczyć dodatkowej korelacji między postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), a stosowaniem metotreksatu. Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych.

W ulotce dołączonej do opakowania uwzględniono w punkcie 2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu: „Jeśli pacjent, jego partner lub opiekun zauważą nowe wystąpienie lub nasilenie objawów neurologicznych, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, zmiany myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy bardzo rzadkiego, poważnego zakażenia mózgu, nazywanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).”

² 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

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-30-august-2-september_pl.pdf

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Doubelt 2020	Doubelt I., et al.: Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort, <i>Clinical and experimental rheumatology</i> , 2020, 38 (2 Supplement 124) (pp 171-175)
Gallegos 2021	Gallegos C. et al.: Non-steroidal treatment of cardiac sarcoidosis: A systematic review, <i>Int J Cardiol Heart Vasc</i> , 2021, Apr 29; 34:100782
He 2021	He P. et al.: Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: A systematic review and meta-analysis of large observational studies, <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> , 2021, 60 (3) (pp 1067-1079),
Puéchal 2019	Puéchal X. C. Pagnoux et al.: Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial, <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 2019, Dec 1; 58(12): 2107-2116
Rossides 2021	Rossides, M, Kullberg, S, Di Giuseppe, D, et al. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective 'target trial' emulated with Swedish real-world data. <i>Respirology</i> . 2021; 26: 452– 460.
Springer 2021a	Springer J.M. et al.: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments, <i>ACR Open Rheumatology</i> , 2021, 3 (2) (pp 101-110)
Springer 2021b	Springer J.M. et al.: Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments <i>ACR Open Rheumatology</i> , 2021 3 (3) (pp 196-205)
van Stigt 2020	van Stigt A.C. et al.: What Works When Treating Granulomatous Disease in Genetically Undefined CVID? A Systematic Review, <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 147 (2) (pp 704-712.e17)
Verbsky 2021	Verbsky J.W. et al.: Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency, <i>Frontiers in Immunology</i> , 2020, Art. Nr: 606389

Rekomendacje kliniczne

ACR/VF 2021	Chung, S.A., Langford, C.A. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. <i>Arthritis Rheumatol</i> , 73: 1366-1383.
ERS 2021	Baughman R., Valeyre D et al. <i>ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis</i> , <i>European Respiratory Journal</i> 2021 58: 2004079
BTS 2020	Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. <i>BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis Thorax</i> 2021;76:4-20. 2020

Pozostałe publikacje

ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE VIS (azatiopryna), (data dostępu: 9.09.2019 r.)
ChPL Cyclophosphamid e 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)
ChPL Jylamvo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jylamvo (metotreksat), (data dostępu 11.08.2022)
ChPL Metex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex (metotreksat), (data dostępu 11.08.2022)
ChPL Nordimet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nordimet (metotreksat), (data dostępu 11.08.2022)
EMA/PRAC/21960 5/2021	Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 kwietnia 2021 r.
EMA/PRAC/50536 6/2021	Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 30. sierpnia – 2. września 2021 r.
ORP 301/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5)

- 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
- 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 334/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)
- OT.434.56.2016** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną azatiopryna i metotreksat we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- OT.4321.51.2019** Azatiopryna i metotreksad 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
- 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 106. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Azathioprinum								
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Cyclophosphamidum								
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosamid								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20
Methotrexatum								
120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego								
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	73,22	76,88	88,31	88,31	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	97,63	102,51	115,63	115,63	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	146,45	153,77	169,19	169,19	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	195,26	205,02	222,14	222,14	ryczałt	3,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	244,08	256,28	274,55	274,55	ryczałt	4,27
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	292,90	307,55	326,97	326,97	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt	3,84

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	361,26	379,32	400,48	400,48	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	505,76	531,05	555,67	555,67	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	650,27	682,78	710,86	710,86	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	794,77	834,51	866,05	866,05	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	867,41	910,78	944,04	944,04	ryczałt	15,36
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	18,60	19,53	24,49	22,27	ryczałt	5,42
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	24,80	26,04	32,00	29,69	ryczałt	5,51
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	31,00	32,55	39,38	37,12	ryczałt	5,46
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	37,20	39,06	46,75	44,54	ryczałt	5,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	43,39	45,56	54,11	51,96	ryczałt	5,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	49,59	52,07	61,19	59,39	ryczałt	5,00

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	55,79	58,58	68,27	66,81	ryczałt	4,66
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	61,99	65,09	75,36	74,23	ryczałt	4,33
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	74,39	78,11	89,53	89,08	ryczałt	3,65
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt	8,53

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	314,88	330,62	350,04	350,04	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt	10,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	41,41	38,43	ryczałt	24,31
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	21,78	19,21	ryczałt	13,24
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05909991252885	290,52	305,05	324,47	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt	3,20
Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991303617	62,64	65,77	76,85	76,85	ryczałt	42,67
Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt. (w pojemniku)	05909991303563	15,64	16,42	21,21	19,21	ryczałt	12,67

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 117. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (przeszukanie aktualizacyjne od 10.09.2019 r. do 3.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	azathioprine[MeSH Terms]	15 151
#2	azathiopr*[Title/Abstract]	16 701
#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]))	24 428
#7	Cyclophosphamide[MeSH Terms]	56 320
#8	cyclophospham*[Title/Abstract]	53 018
#9	Cytophosphan*[Title/Abstract]	1
#10	Sendoxan[Title/Abstract]	3
#11	Cytosan[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 (Cytosan[Title/Abstract]) OR (Endoxan[Title/Abstract]) OR (Neosar[Title/Abstract]) OR (NSC-26271[Title/Abstract]) OR (Procytox[Title/Abstract]))	78 993
#17	methotrexate[MeSH Terms]	40 362
#18	methotre*[Title/Abstract]	45 768
#19	Mexate [Title/Abstract]	2
#20	Amethopterin[Title/Abstract]	432
#21	Trexan[Title/Abstract]	10
#22	(((methotrexate[MeSH Terms] OR (methotre*[Title/Abstract]) OR (Mexate[Title/Abstract]) OR (Amethopterin[Title/Abstract]) OR (Trexan[Title/Abstract]))	58 783
#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 (Cytosan[Title/Abstract]) OR (Endoxan[Title/Abstract]) OR (Neosar[Title/Abstract]) OR (NSC-26271[Title/Abstract]) OR (Procytox[Title/Abstract])) OR ((((((methotrexate[MeSH Terms] OR (methotre*[Title/Abstract]) OR (Mexate[Title/Abstract]) OR (Amethopterin[Title/Abstract]) OR (Trexan[Title/Abstract]))	146 560
#24	Sarcoidosis, Pulmonary[MeSH Terms]	3 515
#25	Granuloma[MeSH Terms]	38 726
#26	Granulomatosis with Polyangiitis[MeSH Terms]	7 601
#27	Histiocytosis, Langerhans-Cell[MeSH Terms]	8 693
#28	Tuberculosis[Title/Abstract]	229 329
#29	"Mycobacterial disease" [Title/Abstract]	1 132
#30	"Fungal Lung Diseases"[Title/Abstract]	11
#31	Sarcoidosis[Title/Abstract]	27 502
#32	Berylliosis[Title/Abstract]	265
#33	"Churg-Strauss Syndrome" [Title/Abstract]	2 084
#34	"Wegener Granulomatosis" [Title/Abstract]	682
#35	"Langerhans cell histiocytosis"[Title/Abstract]	4 770
#36	"Hypersensitivity pneumonitis" [Title/Abstract]	2 823
#37	"Granulomatous Disease" [Title/Abstract]	6 118
#38	(((((((((((Sarcoidosis, Pulmonary[MeSH Terms] OR (Granuloma[MeSH Terms]) OR (Granulomatosis with Polyangiitis[MeSH Terms]) OR (Histiocytosis, Langerhans-Cell[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[Title/Abstract]) OR ("Mycobacterial disease"[Title/Abstract]) OR ("Fungal Lung Diseases"[Title/Abstract]) OR (Sarcoidosis[Title/Abstract]) OR (Berylliosis[Title/Abstract]) OR ("Churg-Strauss Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Wegener Granulomatosis"[Title/Abstract]) OR ("Langerhans cell histiocytosis"[Title/Abstract]) OR ("Hypersensitivity pneumonitis"[Title/Abstract]))	311 629

	OR ("Granulomatous Disease"[Title/Abstract])	
#39	((((((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])) OR (((((methotrexate[MeSH Terms]) OR (methotre*[Title/Abstract]) OR (Mexate[Title/Abstract]) OR (Amethopterin[Title/Abstract]) OR (Trexan[Title/Abstract])) AND (((((((((((Sarcoidosis, Pulmonary[MeSH Terms]) OR (Granuloma[MeSH Terms]) OR (Granulomatosis with Polyangiitis[MeSH Terms]) OR (Histiocytosis, Langerhans-Cell[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[Title/Abstract]) OR ("Mycobacterial disease"[Title/Abstract]) OR ("Fungal Lung Diseases"[Title/Abstract]) OR (Sarcoidosis[Title/Abstract]) OR (Berylliosis[Title/Abstract]) OR ("Churg-Strauss Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Wegener Granulomatosis"[Title/Abstract]) OR ("Langerhans cell histiocytosis"[Title/Abstract]) OR ("Hypersensitivity pneumonitis"[Title/Abstract]) OR ("Granulomatous Disease"[Title/Abstract]))))))))))))))))))	3 895
#40	study*[Title/Abstract]	9 281 742
#41	trial*[Title/Abstract]	1 233 718
#42	trail*[Title/Abstract]	27 070
#43	experiment*[Title/Abstract]	2 419 769
#44	((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])	11 398 142
#45	control[Title/Abstract]	2 946 403
#46	random*[Title/Abstract]	1 340 637
#47	blind*[Title/Abstract]	334 148
#48	mask*[Title/Abstract]	94 564
#49	((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract]))	4 151 503
#50	(((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract]))	2 568 110
#51	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type]	574 843
#52	Randomized Controlled Trials[MeSH Terms]	160 472
#53	Controlled Clinical Trial[MeSH Terms]	210 012
#54	RCT[Title/Abstract]	30 941
#55	CCT[Title/Abstract]	7 775
#56	((((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract]) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR (Randomized Controlled Trials[MeSH Terms]) OR (Controlled Clinical Trial[MeSH Terms]) OR (RCT[Title/Abstract]) OR (CCT[Title/Abstract]))))))))))	2 790 361
#57	#39 AND #56: ((((((((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])) OR (((((methotrexate[MeSH Terms]) OR (methotre*[Title/Abstract]) OR (Mexate[Title/Abstract]) OR (Amethopterin[Title/Abstract]) OR (Trexan[Title/Abstract])) AND (((((((((((Sarcoidosis, Pulmonary[MeSH Terms]) OR (Granuloma[MeSH Terms]) OR (Granulomatosis with Polyangiitis[MeSH Terms]) OR (Histiocytosis, Langerhans-Cell[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[Title/Abstract]) OR ("Mycobacterial disease"[Title/Abstract]) OR ("Fungal Lung Diseases"[Title/Abstract]) OR (Sarcoidosis[Title/Abstract]) OR (Berylliosis[Title/Abstract]) OR ("Churg-Strauss Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Wegener Granulomatosis"[Title/Abstract]) OR ("Langerhans cell histiocytosis"[Title/Abstract]) OR ("Hypersensitivity pneumonitis"[Title/Abstract]) OR ("Granulomatous Disease"[Title/Abstract])))))))))))))))))) AND (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract]) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR (Randomized Controlled Trials[MeSH Terms]) OR (Controlled Clinical Trial[MeSH Terms]) OR (RCT[Title/Abstract]) OR (CCT[Title/Abstract]))))))))))	272
#58	#57 Filters: English, Polish from 2019/9/10 - 2022/8/3	33

Tabela 128. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (przeszukanie aktualizacyjne od 9.09.2019 r. do 3.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp azathioprine/	102 013
#2	"azathiopr*".ab,kw,ti.	29 864
#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	105 028
#7	exp cyclophosphamide/	235 950
#8	"cyclophospham*".ab,kw,ti.	84 461
#9	"Cytosphan*".ab,kw,ti.	3
#10	Sendoxan.ab,kw,ti.	3
#11	Cytosan.ab,kw,ti.	1 289
#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	244 638
#17	exp methotrexate/	196 913
#18	"methotre*".ab,kw,ti.	76 642
#19	Mexate.ab,kw,ti.	1
#20	Amethopterin.ab,kw,ti.	211
#21	Trexan.ab,kw,ti.	13
#22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	202 982
#23	#6 or #16 or #22	447 259
#24	exp granuloma/	54 979
#25	exp sarcoidosis/	43 917
#26	exp Wegener granulomatosis/	14 447
#27	exp Histiocytosis, Langerhans-Cell/	4 611
#28	Tuberculosis[Title/Abstract]	202 120
#29	"Mycobacterial disease" [Title/Abstract]	1 505
#30	"Fungal Lung Diseases"[Title/Abstract]	21
#31	Sarcoidosis[Title/Abstract]	35 055
#32	Berylliosis[Title/Abstract]	256
#33	"Churg-Strauss Syndrome" [Title/Abstract]	2 999
#34	"Wegener Granulomatosis" [Title/Abstract]	995
#35	"Langerhans cell histiocytosis"[Title/Abstract]	7 136
#36	"Hypersensitivity pneumonitis" [Title/Abstract]	4 681
#37	"Granulomatous Disease" [Title/Abstract]	8 915
#38	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	319 598
#39	#23 and #38	17 078
#40	exp "systematic review"/	361 874
#41	"systematic review".ab,kw,ti.	285 638
#42	"systematic*".ab,kw,ti.	742 553
#43	review.ab,kw,ti.	2 422 371
#44	#42 and #43	357 772

#45	"random*".ab,kw,ti.	1 822 438
#46	RCT.ab,kw,ti.	49 868
#47	CCT.ab,kw,ti.	10 018
#48	"controlled clinical trial".ab,kw,ti.	22 966
#49	"mask*".ab,kw,ti.	115 975
#50	"blind*".ab,kw,ti.	475 624
#51	"control*".ab,kw,ti.	5 678 072
#52	#49 or #50 or # 51	6 000 059
#53	trial.ab,kw,ti.	1 023 790
#54	study.ab,kw,ti.	11 873 838
#55	experiment.ab,kw,ti.	408 220
#56	#53 or #54 or #55	12 530 462
#57	#52 and #56	3 241 514
#58	#40 or #41 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #57	4 595 843
#59	#39 and #58	1 607
#60	(english or polish).lg.	33 368 395
#61	#59 and #60	1 560
#62	limit 61 to dc=20190909-20220803	360

Tabela 139. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (przeszukanie aktualizacyjne od 9.09.2019 r. do 3.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1 251
#2	(azathiopr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 394
#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	3 406
#7	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5 690
#8	(cyclophospha*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 814
#9	(Cytophosphan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	(Sendoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#11	(Cytosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	194
#12	(Endoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105
#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	13 318
#17	MeSH descriptor: [methotrexate] explode all trees	4 362
#18	(methotre*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 343
#19	(Mexate*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#20	(Amethopterin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#21	(Trexan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	12 355
#23	#6 or #16 or #22	25 683

#24	MeSH descriptor: [granuloma] explode all trees	129
#25	MeSH descriptor: [sarcoidosis] explode all trees	241
#26	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	92
#27	MeSH descriptor: [Histiocytosis, Langerhans-Cell] explode all trees	20
#28	(Tuberculosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 236
#29	("Mycobacterial disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#30	("Fungal Lung Diseases"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#31	("Sarcoidosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	704
#32	("Berylliosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#33	("Churg-Strauss Syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	115
#34	("Wegener Granulomatosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	222
#35	("Langerhans cell histiocytosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
#36	("Hypersensitivity pneumonitis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
#37	("Granulomatous Disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87
#38	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	8 464
#39	#23 and #38	485
#40	#23 and #38 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to Aug 2022	98