



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania ze
środków publicznych leków we wskazaniach innych
niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-OT-434-18/2014

Warszawa, 12 listopada 2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AZA – (ang. – azathioprine) azatiopryna

BAL – (ang. - Bronchoalveolar Lavage) badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności

CYC – (ang. – cyclophosphamide) cyklofosfamid

DLCO - (ang. – Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla

FEV1 – natężona objętość wydechowa

FVC – (ang. – Forced Vital Capacity) natężona pojemność życiowa: największa objętość powietrza wydychnięta przy maksymalnym wysiłku wydechowym po uprzednim możliwie największym wdychu

HRCT – (ang. – High Resolution Computed Tomography) tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości

ILD – (ang. - Interstitial Lung Diseases) śródmiąższowe zapalenia płuc

i.v. – (łac. - in venam) dożylnie

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągle)

NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PFT – (ang. - Pulmonary Function Tests) – badania czynnościowe płuc

p.o. – (łac. - per os) doustnie

RR – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SSc – (ang. - systemic sclerosis) twardzina układowa

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WMD – (ang. - Weighted Mean Difference) średnia ważona różnic

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.2. Problem zdrowotny	6
2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych	7
2.4. Liczebność populacji	8
2.5. Interwencja oceniana i komparatory	13
2.5.1. Interwencja oceniana	13
2.5.2. Komparatory	15
2.5.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 16	
2.5.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.5.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.5.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
3. Opinie ekspertów	18
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	19
5. Finansowanie ze środków publicznych	22
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	22
6. Analiza kliniczna	24
6.1. Metodologia analizy klinicznej	24
6.2. Wyniki analizy klinicznej	24
6.3. Bezpieczeństwo	31
6.4. Podsumowanie analizy klinicznej	32
7. Podsumowanie	33
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	33
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	34
8. Piśmiennictwo	35
9. Załączniki	36
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	36
9.2. Diagram QUOROM	37

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

14-10-31; MZ-PL-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

Azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: śródmiąższowe zapalenia płuc

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu: Nie dotyczy

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: azatiopryna i cyklofosfamid, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie płuc zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających azatioprynę i cyklofosfamid refundowanych w śródmiąższowych zapaleniach płuc na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
azatiopryna		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826
Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990144211
Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810
cyklofosfamid		
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii:

Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia Prezesa URPLW MiPB z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
azatiopryna	
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl.	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl.	
Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	Aspen Pharma Trading Limited
Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	
cyklofosfamid	
Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż.	Baxter Polska Sp. z o.o.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia zlecenia

W dniu 31.10.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 31.10.2014 r., znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Prezesa Agencji, poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości, odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych **azatiopryny i cyklofosfamidu we wskazaniu pozarejestryjnym: śródmiąższowe zapalenia płuc**.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Wnioskowane technologie medyczne były już przedmiotem opinii Rady Przejrzystości w roku 2013 (opinia nr AOMT-OT-434-19/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.). Wówczas zaopiniowano pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna oraz cyklofosfamid, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc. Dostępne wówczas dowody naukowe oraz praktyka kliniczna uzasadniły stosowanie tych wymienionych substancji czynnych w przedmiotowym wskazaniu. Jednocześnie Rada Przejrzystości zwróciła uwagę na działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklofosfamidu. Stosowanie leków zawierających azatioprynę i cyklofosfamid określono jako zgodne z aktualną wiedzą i praktyką lekarską.

Poniższy raport stanowi aktualizację raportu z 2013 r. AOTM-OT-434-19/2013, w tym w szczególności aktualizację przeprowadzonego przeszukiwania baz danych pod kątem publikacji nowych artykułów medycznych, a także rekomendacji klinicznych i ekonomicznych.

2.2. Problem zdrowotny

Śródmiąższowe zapalenia płuc

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób charakteryzujących się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej. Podstawowy proces patologiczny toczy się między błoną podstawną nabłonka pęcherzyków płucnych a śródbłonkiem kapilarów płucnych (*Kuś 2007 [1]*). Wraz z postępem choroby proces chorobowy zwykle obejmuje również nabłonki naczyń, przestrzenie powietrzne, dystalne drogi oddechowe i naczynia płucne. Toczący się proces najczęściej, choć nie zawsze, prowadzi do włóknienia. Przyczyny części tych chorób są znane – należą do nich przede wszystkim czynniki szkodliwe występujące np. w miejscu pracy, leki i choroby tkanki łącznej. Pozostałe, o nieznanym przyczynie, nazywa się idiopatycznymi (samoistnymi, kryptogennymi). Aktualna klasyfikacja chorób śródmiąższowych płuc została opracowana przez *American Thoracic Society i European Respiratory Society* (patrz tabela poniżej) (*Szczeklik 2013 [2]*).

Tabela 3. Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc

Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc
Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc - idiopatyczne włóknienie płuc - niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc - kryptogenne organizujące się zapalenie płuc - ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (choroba Hamanna-Ritcha) - śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzeli ków oddechowych - złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc - limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc
Śródmiąższowe choroby płuc o znanej przyczynie - polekowe - choroby tkanki łącznej i układowe zapalenia naczyń - czynniki środowiskowe i zawodowe
Śródmiąższowe choroby płuc w przebiegu chorób ziarniniakowych - sarkoidoza

- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
Inne rzadkie postaci śródmiąższowych chorób płuc
- limfangioleiomiomatoza
- histiocytoza X
- eozynofilowe zapalenie płuc
- proteinoza płuc

Do grupy idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc zalicza się 7 jednostek chorobowych, które różnią się przebiegiem klinicznym, obrazem radiologicznym płuc i obrazem histopatologicznym. We wszystkich tych chorobach pewne rozpoznanie można ustalić wyłącznie na podstawie konfrontacji obrazu klinicznego i obrazu radiologicznego płuc, zwłaszcza tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości z obrazem histologicznym wycinka płuc pobranego techniką wideotorakoskopową lub podczas torakotomii. Jakkolwiek obraz histologiczny odróżnia zazwyczaj poszczególne idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc, to podobne lub nawet identyczne obrazy mogą występować w chorobach śródmiąższowych o znanej przyczynie. Zasadnicze znaczenie dla ustalenia właściwego rozpoznania ma współpraca klinicysty, radiologa i patologa, mających odpowiednie doświadczenie.

Epidemiologia

Częstość występowania śródmiąższowych chorób płuc w populacji ogólnej jest szacowana na 6-14,6 przypadków/100 000 mieszkańców i wzrasta znacząco z wiekiem (Gąsior 2008 [3]).

Przebieg naturalny i rokowanie

W grupie osób z chorobami śródmiąższowymi występują różnorodne objawy i różny jest też przebieg kliniczny. Niektóre choroby, np. alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, złuszczające zapalenie pęcherzyków płucnych czy organizujące się zapalenie płuc, mogą ustępować samoistnie. Wiele chorób śródmiąższowych ma – mimo stosowanego leczenia – postępujący przebieg i może doprowadzić do zgonu. Do źle rokujących chorób śródmiąższowych płuc należą: ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, samoistne włóknienie płuc (*IPF, idiopathic pulmonary fibrosis*), histiocytoza, limfangioleiomiomatoza, amyloidoza. Najgorzej rokuje zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc, równoznaczne z samoistnym włóknieniem płuc – czas przeżycia chorych różni się zależnie od rodzaju zmian histologicznych (Chazan 2011 [4]).

W grupie samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc najczęściej występuje samoistne włóknienie płuc (40-70% przypadków). Ocenia się, że w samoistnym włóknieniu płuc 3-letnia śmiertelność wynosi 50%, a 5-letnia 80%. Zmniejszenie FVC o ponad 10% w ciągu roku traktuje się jako wskaźnik złego rokowania. Autorzy brytyjscy wykazali, że również "marginalny" spadek FVC (o 5–10%) wyróżnia grupę chorych o złym rokowaniu. Jednym z czynników, które decydują o złym rokowaniu w IPF są gwałtowne zaostrzenia choroby – nasilenie duszności i niedotlenienia w ciągu 30 dni, bez uchwytnego przyczyny. U części bardzo dokładnie przebadanych chorych udaje się jednak wykryć czynnik infekcyjny jako przyczynę zaostrzenia (Rowińska-Zakrzewska 2010 [5]).

W IPF nie zaleca się rutynowego stosowania żadnego przyczynowego leczenia farmakologicznego, ponieważ nie ma wystarczających danych potwierdzających jego skuteczność. Należy stosować optymalne leczenie objawowe (w tym szczególnie tlenoterapię u chorych z istotną hipoksemią w spoczynku), ewentualnie rehabilitację. W jednym, małym badaniu wykazano skuteczność talidomidu w leczeniu uporczywego kaszlu. Prowadzone są badania kliniczne nad wieloma nowymi lekami i należy dążyć do włączenia chorych do tych badań.

U dobrze poinformowanych chorych, którzy akceptują możliwe skutki niepożądane, nawet jeżeli spodziewane korzyści są małe, należy rozważyć stosowanie pirfenidonu, ewentualnie acetylocysteiny. Nie zaleca się już stosowania prednizonu z azatiopryną i acetylocysteiną. Nie ma również bezpośrednich wskazań do monoterapii glikokortykosteroidami (GKS), kolchicyny, cyklosporyny ani też kombinacji GKS z lekami immunomodulującymi, interferonu, bozentanu, imatynibu ani etanerceptu.

U chorych z zaostrzeniem IPF należy rozważyć leczenie GKS w monoterapii. W każdym przypadku odpowiednio wcześniej należy rozważyć wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia płuc (Szczeklik 2013 [2]).

2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych nadesłane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu (2013 r.), w sprawie skutków następstw stanu zdrowotnego oraz istotności ocenianych technologii medycznych w śródmiąższowych zapaleniach płuc

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant woj. dolnośląskiego w dz. chorób płuc	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego
	Niezdolność do pracy (trwała a bo przejściowa, całkowita albo przejściowa), obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe)
	Uzasadnienie: W śródmiąższowych zapaleniach płuc może dojść do trwałego lub przejściowego inwalidztwa.
	Istotność ocenianych technologii medycznych
	Cyklofosfamid: ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia (Uwaga analityka: brak informacji dotyczących stosowania azatiopryny)

2.4. Liczebność populacji

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 4. Oszacowanie populacji w opinii ekspertów klinicznych, nadesłane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba (odsetek) osób stosujących azatioprynę	Liczba (odsetek) osób stosujących cyklofosfamid
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie chorób płuc	-	Nie ma danych dotyczących 2 chorób z grupy śródmiąższowego zapalenia płuc, tzn. nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc (NsiP) i organizującego zapalenia płuc (OZP), w których stosuje się te leki	-	Są to choroby rzadkie

Ponadto, w toku prac nad opracowywaniem raportu, pismem z dnia 5 listopada 2014 r., znak: AOTM-OT-434-18(3)/AnK/2014, wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące liczby chorych (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 J84 (Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc), którzy otrzymali świadczenia w latach ubiegłych. Uzyskane dane przedstawiono w Tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10:J84 wraz z rozszerzeniami w okresie styczeń 2013 – październik 2014

Rok	Rozpoznanie ICD-10	Liczba pacjentów
2013	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	897
2013	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	3 981
2013	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2 421
2013	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	5 552
2013	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	15 147
Suma: 27 998		
2014	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	657
2014	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	3 475
2014	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2 042

2014	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	5 058
2014	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	13 042
Suma: 24 274		

Tabela 6 Liczba numerów PESEL z rozpoznaniem ICD-10:J84 wraz z rozszerzeniami w okresie styczeń – październik 2014, z podziałem na miesiące

rok realizacji	miesiąc realizacji	Liczba numerów PESEL*
2014	1	3600
2014	2	3689
2014	3	4094
2014	4	3854
2014	5	3731
2014	6	3661
2014	7	3685
2014	8	3155
2014	9	3790
2014	10	1256

*Łączna liczba numerów PESEL jest wyższa od liczby pacjentów przedstawionej w Tabeli 5 – wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż u jednej osoby mogło wystąpić kilka rozpoznań

Tabela 7. Liczba numerów PESEL z rozpoznaniem ICD-10:J84 wraz z rozszerzeniami w okresie styczeń 2013 – październik 2014, z podziałem na miesiące

rok realizacji	miesiąc realizacji	rozpoznanie główne ICD10	Liczba numerów PESEL*
2013	1	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	111
2013	1	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	570
2013	1	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	307
2013	1	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	626
2013	1	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2062
Suma: 3 676			
2013	2	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	106
2013	2	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	557
2013	2	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	312
2013	2	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	703
2013	2	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2044
Suma: 3 722			
2013	3	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	126
2013	3	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	609
2013	3	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	338
2013	3	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	766
2013	3	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2181
Suma: 4020			

2013	4	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	110
2013	4	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	558
2013	4	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	316
2013	4	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	697
2013	4	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2266
Suma: 3947			
2013	5	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	108
2013	5	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	514
2013	5	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	286
2013	5	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	715
2013	5	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2098
Suma: 3 721			
2013	6	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	104
2013	6	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	577
2013	6	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	289
2013	6	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	650
2013	6	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2053
Suma: 3 673			
2013	7	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	92
2013	7	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	564
2013	7	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	288
2013	7	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	637
2013	7	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2035
Suma: 3 616			
2013	8	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	94
2013	8	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	462
2013	8	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	232
2013	8	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	623
2013	8	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	1793
Suma: 3 204			
2013	9	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	99
2013	9	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	505
2013	9	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	284
2013	9	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	686
2013	9	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2017
Suma: 3 591			
2013	10	J84.0 - CHOROBY PEŁCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPEŁCZERZYKOWEJ	125
2013	10	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	552

2013	10	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	331
2013	10	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	768
2013	10	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2317
Suma: 4 093			
2013	11	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	99
2013	11	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	506
2013	11	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	318
2013	11	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	669
2013	11	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	1977
Suma: 3 569			
2013	12	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	85
2013	12	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	445
2013	12	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	292
2013	12	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	571
2013	12	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	1709
Suma: 3 102			
2014	1	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	89
2014	1	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	534
2014	1	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	297
2014	1	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	715
2014	1	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2168
Suma: 3 803			
2014	2	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	99
2014	2	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	580
2014	2	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	304
2014	2	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	746
2014	2	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2131
Suma: 3 860			
2014	3	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	103
2014	3	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	575
2014	3	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	325
2014	3	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	877
2014	3	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2424
Suma: 4 304			
2014	4	J84.0 - CHOROBY PĘCZERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCZERZYKOWEJ	109
2014	4	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	566
2014	4	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	353
2014	4	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	807

2014	4	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2228
Suma: 4 063			
2014	5	J84.0 - CHOROBY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCHERZYKOWEJ	100
2014	5	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	551
2014	5	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	319
2014	5	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	791
2014	5	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2170
Suma: 3 931			
2014	6	J84.0 - CHOROBY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCHERZYKOWEJ	94
2014	6	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	565
2014	6	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	325
2014	6	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	780
2014	6	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2092
Suma: 3 856			
2014	7	J84.0 - CHOROBY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCHERZYKOWEJ	90
2014	7	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	516
2014	7	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	352
2014	7	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	796
2014	7	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2136
Suma: 3 890			
2014	8	J84.0 - CHOROBY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCHERZYKOWEJ	75
2014	8	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	474
2014	8	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	274
2014	8	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	703
2014	8	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	1781
Suma: 3 307			
2014	9	J84.0 - CHOROBY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCHERZYKOWEJ	116
2014	9	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	557
2014	9	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	331
2014	9	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	781
2014	9	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	2191
Suma: 3 976			
2014	10	J84.0 - CHOROBY PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH I TKANKI OKOŁOPĘCHERZYKOWEJ	27
2014	10	J84.1 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZE ZWŁÓKNIENIEM	193
2014	10	J84.8 - INNE OKREŚLONE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	118
2014	10	J84.9 - CHOROBA TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC, NIE OKREŚLONA	274
2014	10	J84 - INNE CHOROBY TKANKI ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC	677
Suma: 1 287			

*Łączna liczba numerów PESEL jest wyższa od liczby pacjentów przedstawionej w Tabeli 5 – wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż u jednej osoby mogło wystąpić kilka rozpoznań

2.5. Interwencja oceniana i komparatory

2.5.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnośnie mechanizmu działania poszczególnych substancji czynnych będących przedmiotem zlecenia.

Tabela 8. Oceniane interwencje – mechanizm działania

Substancja czynna	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
azatiopryna	L 04AX 01	Leki immunosupresyjne – inne	Pochodna imidazolowa 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Sposób działania azatiopryny nie jest dokładnie znany, sugeruje się jednak następujące mechanizmy: uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit dla puryn; blokowanie grup SH przez alkilację; hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej; uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.
cyklofosfamid	L 01 AA 01	Cytostatyki. Leki alkilujące. Analog iperytu azotowego	Cytostatyk o działaniu alkilującym z grupy oksazafosforyn, chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkylacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

2.5.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

2.5.1.2. Wskazania zarejestrowane

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych dla produktów leczniczych refundowanych w wskazaniu pozarejestracyjnym śródmiąższowe zapalenia płuc zawierających substancje czynne azatiopryna i cyklofosfamid.

Tabela 9. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu pozarejestracyjnym: śródmiąższowe zapalenia płuc

Substancja czynna	Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
azatiopryna	Azathioprine VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Sp. z o.o.	08.11.1974	- w chorobach o podłożu autoimmunologicznym - po przeszczepieniu narządów	ChPL Azathioprine VIS
	Imuran	Aspen Pharma Trading Limited	27.01.1993	- po przeszczepieniu narządów - ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów - toczeń rumieniowaty układowy - zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe - autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby - pęcherzyca zwykła - guzkowe zapalenie tętnic - autoimmunologiczna	ChPL Imuran

Substancja czynna	Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
				niedokrwistość hemolityczna - przewlekła samoistna plamica małopłytkowa oporna na leczenie	
cyklofosfamid	Endoxan	Baxter Poland Sp. z o.o.	01.09.1993	- ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczy, szpiczak mnogi - rak jajnika - rak piersi - drobnokomórkowy rak płuc - neuroblastoma (nerwiak niedojrzały) - mięsak Ewinga - mięśniakomięsak prążkowany u dzieci - kostniakomięsak - ziarniniak Wegenera Jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego: - ciężka anemia aplastyczna - ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna - przewlekła białaczka szpikowa	ChPL Endoxan

2.5.1.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia

Wskazaniem pozarejestracyjnym ocenianym w niniejszym opracowaniu są śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL. W tabeli poniżej zebrano informacje na temat produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna i cyklofosfamid, refundowanych w rozważanym wskazaniu pozarejestracyjnym zgodnie z obecnie obowiązującym Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Tabela 10. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna i cyklofosfamid refundowanych we wskazaniu pozarejestracyjnym „Śródmiąższowe zapalenia płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL” zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	50 tabl.	5909990232819	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	30 tabl.	5909990232826	
Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211	

Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL

2.5.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Wnioskowane technologie medyczne były już przedmiotem opinii Rady Przejrzystości (opinia nr AOMT-OT-434-19/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.). Wówczas zaopiniowano pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna oraz cyklofosfamid, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc. Dostępne wówczas dowody naukowe oraz praktyka kliniczna uzasadniły stosowanie tych wymienionych substancji czynnych w przedmiotowym wskazaniu. Jednocześnie Rada Przejrzystości zwróciła uwagę na działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklofosfamid. Stosowanie leków zawierających azatioprynę i cyklofosfamid określono jako zgodne z aktualną wiedzą i praktyką lekarską.

2.5.2. Komparatory

Na podstawie odnalezionej literatury medycznej, jak również dotychczasowych stanowisk ekspertów klinicznych stwierdza się, iż jednymi z najczęściej stosowanych leków w leczeniu śródmiąższowego zapalenia płuc są glikokortykosteroidy. Oprócz tego w praktyce klinicznej stosowane są również mykofenolan mofetylu oraz leki biologiczne, jak: rytuksymab, abatacept i tocilizumab.

Z dostępnymi badaniami naukowymi wynika, iż coraz częstsze zastosowanie w leczeniu omawianego schorzenia znajdują również prifenidon oraz N-acetylocysteina. Efektywność prifenidonu została udowodniona licznymi badaniami klinicznymi III fazy oraz metaanalizą Cochrane. Prifenidon jest dopuszczony do stosowania w Europie w leczeniu pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. N-acetylocysteina nie uzyskała takiej rekomendacji, niemniej jednak jest stosowana równie często u tychże pacjentów. Badania kliniczne III fazy sugerują również potencjalne korzyści ze stosowania trójkolejki: azatiopryna, N-acetylocysteina oraz prednizonu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Niemniej jednak, w przeprowadzonych badaniach stwierdzono liczne ograniczenia. Dalsze badania, które miały na celu określenie dawek leków w terapii trójkolejki zostały zaprzestane, z powodu wzrostu śmiertelności badanych pacjentów.

Albera C., Ferrero C., Rindone E., Zanotto S., Rizza E. Where do we stand with IPF treatment? *Respiratory Research* 2013, 14(1) [6]

2.5.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 11. Interwencje stosowane w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu określonym we wniosku, opracowane na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w ramach poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie chorób płuc	Ostre zaostrzenie samoistnego śródmiąższowego zapalenia płuc – metotrexat Ciężka postać OZP, NSiP, brak efektu po leczeniu glikokortykosteroidami, objawy uboczne po leczeniu glikokortykosteroidami.

2.5.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 12. Interwencje, które zgodnie z wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję, opracowane na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w ramach poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie chorób płuc	Nie ma alternatywnych technologii, które zastąpią leczenie wymienionymi lekami w uzasadnionych przypadkach ponieważ ta terapia jest już alternatywą dla leczenia I rzutu jakim są glikokortykosteroidy.

2.5.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 13. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce, opracowana na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w ramach poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie chorób płuc	Nie ma alternatywnych technologii, które zastąpią leczenie wymienionymi lekami w uzasadnionych przypadkach ponieważ ta terapia jest już alternatywą dla leczenia I rzutu jakim są glikokortykosteroidy.

2.5.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 14. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce, opracowana na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w ramach poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie chorób płuc	Nie ma alternatywnych technologii, które zastąpią leczenie wymienionymi lekami w uzasadnionych przypadkach ponieważ ta terapia jest już alternatywą dla leczenia I rzutu jakim są glikokortykosteroidy.

2.5.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 15. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce, opracowana na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w ramach poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska,	Ekspert powoływał się na rekomendacje <i>British Thoracic Society</i> z 2008 r.

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie chorób płuc	odnośnie stosowania cyklofosfamidu oraz wspólne wytyczne <i>American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the Japanese Respiratory Society, and the Latin American Thoracic Association</i> z 2011 r.

3. Opinie ekspertów

Uwaga analityka: W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Tabela 16 Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania azatiopryny i cyklofosfamidu we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc, opracowane na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w ramach poprzedniej wersji raportu (2013 r.)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant woj. dolnośląskiego w dz. chorób płuc	„Śródmiąższowe zapalenie płuc jest to grupa 7 chorób, w których 2 schorzenia: 1. nieswoiste (niespecyficzne) śródmiąższowe zapalenie płuc (NSiP) oraz 2. organizujące (kryptogenne) zapalenie płuc (COP) mogą być leczone cyklofosfamidem i azatiopryną. Leczenie jest przewlekłe i dotyczy niewielu pacjentów – schorzenia są rzadkie.
	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	Brak
	Stanowisko własne ws. utrzymania refundacji w danych wskazaniach pozarejestacyjnych
Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan, Konsultant woj. mazowieckiego w dz. chorób płuc	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych
	Brak
	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	Brak
	Stanowisko własne ws. utrzymania refundacji w danych wskazaniach pozarejestacyjnych
„...Grupa chorób (śródmiąższowe zapalenia płuc) nie jest jednorodna, cechuje się bardzo różnym przebiegiem i rokowaniem. U części z nich skuteczne są glikokortykosteroidy, niestety u większości nie. Najgorzej rokują idiopatyczne włóknienie płuc. Liczba chorych to kilka procent na 100 tys., z każdym rokiem rośnie. Mediana przeżycia krótka, około 3 lat. Niestety nie ma żadnych leków skutecznych, Towarzystwa Naukowe nie rekomendują żadnego z wymienionych we wniosku leków. Objawy niepożądane przewyższają korzyści płynące z leczenia. Wyniki niektórych badań wskazywały nawet na pogorszenie przebiegu choroby podstawowej podczas leczenia większe niż u osób bez leku. Próby zastosowania leczenia skojarzonego trzech leków, które miały na celu zmniejszenie działań niepożądanych zakończyły się również niepowodzeniem. The Panther-IPF (prednizolon, ACC, azatiopryna) prowadzone pod auspicjami NHLBI pokazało, że grupa chorych u których zastosowano triple terapię miała większą śmiertelność i objawy niepożądane niż grupa placebo (11% vs 1%), w tym 50% z przyczyn płucnych. 29% leczonych wymagało hospitalizacji vs 8% w grupie placebo, 31% vs 9% miało objawy niepożądane. Towarzystwa naukowe nie rekomendują żadnej z wymienionej we wniosku terapii do leczenia śródmiąższowych zapaleń płuc.”	

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W dniach 4-5 listopada 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

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

- British Thoracic Society,
- American Thoracic Society,
- American College of Chest Physicians.

Nie odnaleziono żadnych nowych rekomendacji, które dotyczyłyby stosowania azatiopryny i/lub cyklofosfamidu, w stosunku do tych, które zostały omówione w poprzedniej wersji raportu.

Obecnie obowiązujące rekomendacje kliniczne zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania azatiopryny i/lub cyklofosfamidu we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc

Kraj /region	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Wielka Brytania	National Clinical Guidelines Centre for NICE 2013 r.	Śródmiąższowe zapalenie płuc, w tym diagnostyka i leczenie idiopatycznego zwłóknienia płuc	<p>Następujące leki, stosowane w monoterapii lub skojarzeniu nie są zalecane do stosowania w idiopatycznym wółknieniu płuc: ambrisentan, azatiopryna, bozentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizolon, sildenafil, warfaryn.</p> <p>Niemniej jednak, jeśli pacjent był dotychczas leczony azatiopryną, zaleca się aby poinformować go o ryzyku jej stosowania, a także korzyściach i ryzyku związanym z kontynuowaniem terapii.</p> <p>Obecnie zaleca się stosowanie N-acetylocysteiny bądź pirfenidonu, choć korzyści ze stosowania tych leków nie są do końca pewne. (Pirfenidon powinien być stosowany ściśle według rekomendacji NICE z 2013 r.)</p> <p><i>National Clinical Guideline Centre. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 2013 Jun. 32 p (Clinical guideline; no. 163) [7]</i></p> <p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosi. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 2013 Apr. 66 p. (Technology appraisal guidance; no. 282) [8]</i></p> <p><i>Interstitial lung disease. In: Pulmonary (acute & chronic). National Guideline Clearinghouse. Interstitial lung disease. In: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29 [9]</i></p>
USA	American College of Chest Physicians 2012 r.	Monitorowanie leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z chorobami płuc, w tym śródmiąższowymi zapaleniami płuc	<p>Rekomendacja zawiera zalecenia odnośnie sposobu prowadzenia leczenia oraz jego monitorowania, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przy jednoczesnym stosowaniu azatiopryny oraz allopurinolu, należy zmniejszyć dawkę AZA (Grade 1a). U pacjentów leczonych azatiopryną należy okresowo wykonywać morfologię krwi z rozmazem oraz kontrolować funkcjonowanie wątroby oraz nerek (co 1-3 miesiące) (Grade 1B); - u pacjentów leczonych cyklofosfamidem należy okresowo wykonywać morfologię krwi z rozmazem oraz kontrolować funkcjonowanie nerek (comiesięczne badanie moczu), aby w miarę potrzeby modyfikować dawkę leku (Grade 1B). <p><i>Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, Angel L, Bhorade SM, Chan KM, Culver D, Harrod CG, Hayney MS, Highland KB, Limper AH, Patrick H, Strange C,</i></p>

			<i>Whelan T. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012 Nov;142(5). [10]</i>
Świat	American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Association 2011 r.	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc	<p>Pacjenci z idiopatycznym włóknieniem płuc nie powinni być leczeni skojarzeniem kortykosteroidów z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, niska jakość dostępnych dowodów).</p> <p>Stosowanie trójtterapii: prednizolon, azatiopryna i N-acetylcysteiną u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc uzyskało rekomendację słabą negatywnie.</p> <p>Niemniej jednak wymienione powyżej terapie mogą być stosowane u wybranych pacjentów, w uzasadnionych przypadkach.</p> <p><i>Raghu G., Collard H. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 183: 788-824. [11]</i></p>
Francja	HAS, 2008 + aktualizacja 2009	Metody leczenia rekomendowane w twardzinie układowej	<p>U chorych z SSC-ILD, cyklofosfamid stosowany off-label jest rekomendowany w przypadku pogarszania się stanu zdrowia chorego (np. 10% utrata FVC w ciągu ostatniego roku). Zaleca się jego podawanie dożylnie w dawce 0,6-0,7 g/m²/tydzień przez okres co najmniej 6 miesięcy. Azatiopryna jest zalecana w leczeniu podtrzymującym po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem.</p> <p><i>Haute Autorite de Sante. Sclerodermie systematique. Protocole National de Diagnostic et de Soins. HAS/Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Juillet 2008 [12]</i></p>
Świat	British Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Irish Thoracic Society 2008 r.	Śródmiąższowe zapalenie płuc	<p>W przypadku chorób tkanki łącznej, z wyjątkiem twardziny układowej, rekomendowane leczenie początkowe to doustny prednizolon w dawce 0,5–1 mg/kg, często w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym (jak dożylny cyklofosfamid lub doustna azatiopryna).</p> <p>W śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z zapaleniem wielo- lub skórno-mięśniowym zalecane jest wczesne leczenie z zastosowaniem doustnego prednizolonu w dawce 0,75–1 mg/kg i cyklofosfamidu lub innego leku immunosupresyjnego w celu zahamowania rozwoju choroby.</p> <p>W śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z twardziną układową zalecanym leczeniem są niskie dawki doustnych steroidów (10 mg/day) oraz/lub cyklofosfamidu (doustnego lub dożylnego).</p> <p>Prednizolon (od 0,5 mg/dzień do 10–20 mg/dzień) z azatiopryną (2 mg/kg, max. 150 mg/dzień) i N-acetylcysteiną (NAC, 600 mg 3 razy dziennie) wykazują znacznie lepszy efekt leczniczy niż sam prednizolon z azatiopryną (rekomendacja odwołana w Wielkiej Brytanii*)</p> <p>Nie rekomenduje się prednizolonu z azatiopryną bez NAC.</p> <p><i>Wells U.A., Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008; 63:1-58. [13]</i></p>

*Na stronie British Thoracic Society pilnie opublikowana została informacja podana przez The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), zgodnie z którą trójtterapia – prednizolon, azatiopryna, N-acetylcysteina nie jest rekomendowana w leczeniu zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc ze względu na zaobserwowany w przerwanym badaniu PANTHER wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz hospitalizacji w grupie badanej w porównaniu z grupą placebo.

Podsumowanie: W wyniku powyżej opisanego przeszukiwania baz danych (patrz rozdz. 4.1.), a także w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania literatury medycznej (opisanego w rozdz. 6.1.), łącznie odnaleziono 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania substancji czynnych: azatiopryna i/lub cyklofosfamid w leczeniu śródmiąższowych zapaleń płuc. Nie odnaleziono żadnej polskiej rekomendacji w przedmiotowej kwestii.

Większość odnalezionych rekomendacji dotyczyła leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. Obecnie nie zaleca się stosowania azatiopryny w leczeniu tego schorzenia. Nie odnajduje się takiej opinii w stosunku do cyklofosfamidu.

W przypadku, w którym azatiopryna i/lub cyklofosfamid zostały już zastosowane bądź ze wskazań indywidualnych są zalecane, rekomenduje się ścisły nadzór na ich stosowaniu pod kątem wystąpienia możliwych działań niepożądanych.

Próby zastosowania leczenia skojarzonego trzech leków (prednizonu, azatiopryny i N-acetylcysteiny), ze względu na występowanie znacznego odsetka działań niepożądanych, nie są obecnie zalecaną terapią.

Coraz częściej odnajduje się pozytywne wyniki badań klinicznych dotyczących zastosowania pirfenidonu bądź N-acetylocysteiny w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc. Substancje te nie były jednak przedmiotem analizy w raporcie analityka.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji **refundacyjnych** odnośnie finansowania azatiopryny i/lub cyklofosfamid w wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc.

Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Lek wymieniany w badaniach	Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z warunkami	Negatywna			
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE 2013			-	azatiopryna	Dot. idiopatycznego włóknienia płuc	
	USA	ACCP 2012		+		azatiopryna, cyklofosfamid	Tak, jeśli prawidłowo monitorowane leczenie pod kątem działań niepożądanych	
	Świat	ATS, ERS, JRS, LATA 2011		+		azatiopryna	Dot. idiopatycznego włóknienia płuc U wybranych pacjentów, w uzasadnionych przypadkach; ew. w skojarzeniu z wybranymi kortykosteroidami i N-acetylocysteina; rekomendacje o słabej jakości	
	Francja	HAS 2008/2009		+		azatiopryna, cyklofosfamid	Dot. śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej; wyłącznie w przypadku pogarszającego się stanu zdrowia	
	Świat	BTS, TSANZ, ITS 2008		+		azatiopryna, cyklofosfamid	w skojarzeniu z prednizolonem lub N-acetylocysteina; rekomendacja odwołana przez Wielką Brytanię	
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono							

NICE - National Clinical Guidelines Centre for NICE; ACCP - American College of Chest Physicians; ATS – American Thoracic Society; ERS- European Respiratory Society; JRS – Japanese Respiratory Society; LATA – Latin American Thoracic Association; BTS – British Thoracic Society; TSANZ – Thoracic Society of Australia and New Zealand, ITS – Irish Thoracic Society

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Informacje na temat cen oraz poziomów odpłatności produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna i cyklofosfamid refundowanych we wskazaniu pozarejestryjnym: śródmiąższowe zapalenie płuc na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna i cyklofosfamid, w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
azatiopryna									
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	3,2
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	15,12	15,88	20,21	17,77	ryczałt	5,641
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211	31,10	32,66	38,70	29,62	ryczałt	12,28
cyklofosfamid									
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	61,84	59,24	ryczałt	6,16
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,2

Zgodnie z informacją przekazaną Agencji przez Narodowy Fundusz Zdrowia (znak pisma: NFZ/CF/DGL/2014/073/0366/W/34062/WIK) w dniu 10 listopada 2014 r., komunikat elektroniczny przekazywany przez apteki do Oddziałów Wojewódzkich NFZ, regulowany Rozporządzenia Ministra Zdrowia w omawianym zakresie, nie zawiera informacji o wskazaniach ICD-10 na podstawie których zaordynowano dany lek. W związku z powyższym niemożliwym było przekazanie przez NFZ informacji o kosztach refundacji substancji czynnych azatiopryna oraz cyklofosfamid w rozpoznaniu ICD-10: J84.

5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Na dzień przekazania zlecenia, 5 produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid znajdowało się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.) w związku z uzyskaniem decyzji o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie płuc (zestawienie w tabeli poniżej).

Tabela 17. Zestawienie leków zawierających azatioprynę, cyklofosfamid refundowanych w śródmiąższowych zapaleniach płuc na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
azatiopryna		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826


Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990144211
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810
cyklofosfamid		
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814

Aby uzyskać informacje dotyczące rejestracji oraz refundacji ww. produktów leczniczego we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc na terenie krajów, gdzie leki te dopuszczone są do obrotu (Europa i świat) oraz informacje dotyczące cen zbytu netto na tych rynkach, w trakcie opracowywania poprzedniej wersji raportu zwrócono się do przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych/wytwórców w/w produktów leczniczych o międzynarodowym profilu działalności, a więc potencjalnie dysponujących takimi danymi. Uzyskane informacje zostały przedstawione poniżej.

Azatiopryna

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Imuran, tabletki, 25 i 50 mg, nie posiadał oddziału w Polsce, dlatego zwrócono się do przedstawiciela pierwotnego podmiotu odpowiedzialnego i wytwórcy leku – GSK Services Sp. z o. o. z prośbą o przekazanie danych. Uzyskano jednak informację, iż odnośne informacje nie znajdują się w dyspozycji firmy.

Cyklofosfamid

Zgodnie z informacją przedstawioną przez firmę Baxter Polska Sp. z o.o. – podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Endoxan, drażetki, 50 mg, 

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych technologii w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych:

- Medline (via PubMed),
- Embase (via Ovid),
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),

z datą odcięcia 6 listopada 2014 r. dla baz Medline i Embase oraz Cochrane. W rozdziale „9. Załączniki” znajdują się szczegółowe strategie wyszukiwania zaimplementowane przez analityka w celu przeszukania powyższych baz danych.

Podczas konstruowania strategii oparto się o schemat **PICOS**:

- **Populacja** – pacjenci z śródmiąższowymi zapaleniami płuc,
- **Interwencja** – azatiopryna, cyklofosfamid
- **Komparatory** – nie ograniczono,
- **Punkty końcowe** – nie ograniczono,
- **Inne** – artykuły w języku polskim lub angielskim, opublikowane w latach 2013-2014.

Do przeglądu włączono przeglądy systematyczne, metaanalizy, przeglądy niesystematyczne oraz badania pierwotne.

Spośród 123 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów i usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 15 publikacji. Po analizie pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono 6 publikacji (2 z nich zostały wykorzystane do opisu rekomendacji klinicznych).

Dodatkowo w raporcie przedstawiono analizę 5 artykułów medycznych, które zostały opisane w poprzedniej wersji raportu, a których wyszukiwanie dotyczyło lat wcześniejszych niż okres 2013-2014.

6.2. Wyniki analizy klinicznej

1) Badania wtórne opublikowane w latach 2013-2014

W wyniku przeszukania powyższych baz danych odnaleziono jeden przegląd wtórny pochodzący z 2013 r.

Cappelli 2013 [14]

Cappelli S., Guiducci S., Randone B.S., Cerinic M. M. Immunosuppression for interstitial lung disease is systematic sclerosis. Review. Rare Diseases and Orphan Drugs. Eur Respir Rev 2013; 22:236-243.

Jak wykazała analiza danych zgromadzonych przez grupę EUSTAR (European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research Group), w kohorcie 3656 pacjentów z twardziną układową (SSc) śródmiąższowe zapalenia płuc występowały u 53% pacjentów z twardziną układową uogólnioną w obrębie całej skóry oraz u 35% chorych z twardziną układową ograniczoną. Śródmiąższowe zapalenia płuc (ILD) oraz nadciśnienie płucne są uważane za najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów z twardziną. Szacuje się, że śródmiąższowe zapalenia płuc odpowiadają za 16% takich zgonów. Ogólnie, 12% pacjentów z śródmiąższowymi zapaleniami płuc rozwija ostrą, przewlekłą niewydolność oddechową. Z tych względów niezwykle ważne jest wczesne identyfikowanie chorych zagrożonych progresjąILD i poddanie ich agresywnemu leczeniu w celu zahamowania rozwoju choroby. Publikacja zawiera przegląd interwencji stosowanych wILD i danych na temat ich skuteczności. Nie opisano metodologii przeprowadzenia przeglądu.

Cyklofosfamid (CYC) jest najpowszechniej stosowanym i najlepiej zbadanym typem leczenia stosowanym we wczesnym i zaawansowanym SSc-ILD. Jego skuteczność w porównaniu z placebo oceniono w dwóch badaniach typu RCT. W badaniu Scleroderma Lung Study I (SLS I), 158 pacjentów chorujących na SSc-ILD przez okres < 7 lat wcześniej nieleczonych cyklofosfamidem zrandomizowano do grupy otrzymującej cyklofosfamid doustnie w dawce 1-2 mg/kg dziennie przez okres 1 roku oraz do grupy placebo. Średnia

bezwzględna różnica w skorygowanej natężonej pojemności życiowej (FVC, forced vital capacity) po upływie 12 miesięcy pomiędzy grupą CYC i grupą placebo wynosiła 2,53% (95% CI 0,28-4,79%), wskazując na korzyść ze stosowania cyklofosfamidu ($p < 0,03$). Cyklofosfamid przyczynił się także do złagodzenia problemów z oddychaniem i poprawił jakość życia chorych. Korzyści ze stosowania cyklofosfamidu utrzymywały się bądź rosły po zaprzestaniu leczenia, ale różnica nie była już istotna. Wskazuje to na potrzebę stosowania leczenia podtrzymującego.

W drugim z badań, Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST), 45 pacjentów z SSc-ILD zrandomizowano do grupy otrzymującej wlewy cyklofosfamidu przez okres 6 miesięcy, a następnie codziennie azatioprynę przez kolejne 6 miesięcy oraz do grupy placebo. Ze względu na niewielką liczebność badanej próby wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Tym niemniej, skorygowana różnica w FVC pomiędzy grupami wyniosła 4,2%, co sugeruje silny trend na korzyść grupy badanej (95% CI 0,57-8,95%, $p = 0,08$).

W badaniu randomizowanym niezaślepionym porównującym doustny cyklofosfamid z azatiopryną w okresie 18 miesięcy wykazano trend w poprawie FVC u pacjentów stosujących CYC (+3,3%), podczas gdy u pacjentów leczonych azatiopryną nastąpił spadek FVC (-11,1%, $p < 0,001$).

Metaanaliza 3 opisanych wyżej badań RCT oraz 6 prospektywnych badań obserwacyjnych wykazała, iż pomimo, że obserwowalna jest poprawa funkcjonowania płuc u pacjentów z SSc stosujących CYC, korzyść osiągnięta z leczenia nie jest klinicznie istotna. Pomimo takiego wniosku, wyniki wcześniej uzyskane przemawiają za stosowaniem cyklofosfamidu w leczeniu SSc-ILD. Prowadząc analizę korzyści do ryzyka stosowania należy jednak zwrócić uwagę, że cyklofosfamid – podobnie jak inne leki alkilujące – charakteryzuje się znaczną toksycznością (supresja szpiku kostnego, teratogeniczność, niewydolność gonad, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego). W SLS I, częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie cyklofosfamidu niż w grupie placebo. Ponadto, w związku z krótkim okresem obserwacji opisanych badań, trudno wnioskować o długofalowych konsekwencjach stosowania leku.

Podsumowując, w rekomendacji EUSTAR stwierdzono, że ze względu na wysokiej jakości badania RCT (SLS I oraz FAST) wskazujące na korzyść ze stosowania cyklofosfamidu u pacjentów zILD, cyklofosfamid powinien być stosowany z ostrzeżeniem o jego toksyczności. Cyklofosfamid może być podawany doustnie lub dożylnie, ale ze względu na obniżoną toksyczność preferowane jest pulsacyjne podawanie dożylnie. Nie ma zgody między ekspertami co do rekomendowanej dawki każdego z pulsacyjnych podań (od 0,5 do 2 g*m⁻²). Nie ma też zgody co do zalecanego czasu trwania terapii (ogólnie przyjmuje się 6-18 miesięcy).

Azatiopryna

Azatioprynę (AZA) porównywano z cyklofosfamidem w badaniu RCT, które w 18-miesięcznym okresie obserwacji wykazało istotne statystyczne pogorszenie zarówno pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO, diffusing capacity of the lungs) (-11,6, $p < 0,001$) jak i natężonej pojemności życiowej (FVC) (-11,1, $p < 0,001$) u pacjentów z SSc-ILD stosujących AZA, ale już nie u stosujących CYC (Nadashkevich 2006).

Z tych względów azatiopryna nie może być rekomendowana jako leczenie wprowadzające u pacjentów z SSc-ILD. Istnieją jednak dane sugerujące zasadność jej stosowania jako terapii podtrzymującej po dożylnym cyklofosfamidzie. Retrospektywne badanie z udziałem 27 pacjentów wykazało poprawę bądź stabilizację funkcjonowania płuc u pacjentów przyjmujących cyklofosfamid podawany pulsacyjnie raz w miesiącu przez 6 miesięcy, a następnie azatioprynę przez 18 miesięcy. Podobny wynik uzyskano w prospektywnym badaniu niezaślepionym, w którym 13 pacjentów przyjmowało dożylny cyklofosfamid przez okres 1 roku, a następnie azatioprynę przez kolejny rok.

2) Badania pierwotne opublikowane w latach 2013-2014

W wyniku przeprowadzonego powyżej wyszukiwania baz danych łącznie odnaleziono 3 badania pierwotne.

Chase 2013 [15]

Chase M. N., Verbsky W.J., Hintermeyer K.M., Waukau K.J., Tomita-Mitchell A., Casper T.J., Singh S., Shahir S.K., Tisol B.W., Nugent L.M., Rao N., Mackinnon A.C., Goodman R.L., Simpson P.M., Routes J.M. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). J. Clin. Immunol. 2013; 33:30-39.

Celem badania była analiza łączonej terapii rutyksymabem oraz azatiopryną w poprawie funkcji oddechowych i/lub zmian radiologicznych, w leczeniu pacjentów z zdiagnozowaną ziarniniakową chorobą płuc i limfocytowym śródmiąższowym zapaleniem płuc (GLILD) w przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID).

W celu przeprowadzenia analizy wykonano retrospektywny przegląd kart pacjentów z lat 2006-2012, z zdiagnozowaną chorobą CVID i GLILD, u których zastosowano terapię łączoną. Z kart wyodrębniono dane

demograficzne, immunologiczne, fizjologiczne oraz radiologiczne. Karty pacjentów zostały również sprawdzone pod kątem wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego.

Do badania włączono pacjentów, u których choroba GLILD została potwierdzona histologicznie na podstawie otwartej biopsji płuc lub przezoskrzelowej. Obraz radiologiczny choroby został potwierdzony na podstawie wykonanej tomografii komputerowej (biopsja śródpiersia wykluczyła chłoniaka z komórek B). Długość trwania terapii nie mogła być krótsza niż okres 6 miesięcy. Kryterium wykluczenia stanowiło nieprzestrzeganie zasad terapii. Łącznie do analizy włączono karty 16 pacjentów, z czego 7 pacjentów spełniało kryteria włączenia.

Obrazy z przeprowadzonej tomografii komputerowej zostały zaślepiono, zrandomizowane i przeanalizowane oddzielnie przez dwóch niezależnych radiologów. Analizie podlegała różnica pomiędzy wynikami leczenia przed wykonaniem tomografii komputerowej oraz po jej wykonaniu. Analizie podlegała również test całkowitej funkcji oddechowej.

Po otrzymaniu zgody pacjenta na leczenie, pacjenci z zdiagnozowaną chorobą GLILD otrzymali dzienną dawkę rutyksymabu w wysokości 375 mg/M² we wlewie dożylnym przez okres 4 tygodni oraz doustną azatioprynę przez w dawce od 1 do 2 mg/kg/dzień przez okres 18 miesięcy. Wlewy dożylny z rutyksymabu były powtarzane co 4-6 miesięcy. Maksymalnie podano 16 wlewów. U pacjentów, u których stosowanie azatiopryny wywołało działanie niepożądane ze strony układu pokarmowego (nudności, anoreksja) podano zamiennie 6-merkaptopurynę w dawce od 1 do 1,5 mg/kg/dzień, jako aktywny metabolit azatiopryny.

Wyniki badania zostały przedstawione w tabeli poniżej. Istotnie statystycznie efekty leczenia były zauważalne zarówno w ocenie natężonej objętości wydechowej FEV1 (p=0,034) oraz natężonej pojemności życiowej płuc FVC (p=0,043). Obraz klatki piersiowej w wyniku badania tomografią komputerową wykazał istotną statystycznie ogólną poprawę w całkowitej punktacji (p=0,018), w konsolidacji tkanki płucnej (p=0,041), jak również w zarówno obecności oraz rozmiarze zgrubienia ściany oskrzeli (kolejno p=0,014 i p=0,026).

Tabela 20. Wyniki badania Chase 2013

ID pacjenta	Status	FEV1 (L) (%przewidywany)	FVC (L) (%przewidywany)	FEV1/FVC (%)	TLC (L) (%przewidywany)	RV (L) (%przewidywany)	DLCO (%przewidywany)	HRCT (pkt)
1	Przed	4.38 (114 %)	5.19 (114 %)	84.4	6.70 (106 %)	1.67 (103 %)	23.28 (84 %)	15
1	Po	4.68 (123 %)	5.61 (123 %)	83.4	7.7 (122 %)	2.20 (132 %)	30.17 (111 %)	4
2	Przed	3.21 (102 %)	3.51 (98 %)	91.0	4.42 (91 %)	0.78 (58 %)	nd	16
2	Po	3.33 (108 %)	3.91 (111 %)	85.0	5.00 (100 %)	1.10 (83 %)	22.1 (98 %)	6
3	Przed	2.60 (61 %)	3.19 (63 %)	82.0	4.30 (82 %)	0.80 (74 %)	19.20 (67 %)	17
3	Po	2.69 (63 %)	3.30 (65 %)	82.0	4.16 (63 %)	0.77 (71 %)	13.90 (48 %)	14
4	Przed	3.77 (78 %)	4.70 (79 %)	80.0	6.42 (86 %)	1.47 (71 %)	22.90 (70 %)	18
4	Po	4.17 (85 %)	5.10 (84 %)	82.0	6.60 (86 %)	1.39 (65 %)	25.80 (79 %)	7
5	Przed	2.02 (47 %)	2.31 (43 %)	87.0	0 3.65 (51 %)	1.42 (74 %)	10.59 (31 %)	23
5	Po	1.88 (45 %)	2.09 (39 %)	90.0	3.46 (49 %)	1.25 (65 %)	11.10 (34 %)	21
6	Przed	2.94 (90 %)	3.35 (82 %)	87.7	nd	nd	nd	12
6	Po	3.91 (121 %)	4.57 (115 %)	86.0	5.67 (100 %)	1.10 (59 %)	19.00 (76 %)	2
7	Przed	3.28 (93 %)	3.91 (89 %)	84.0	4.99 (83 %)	1.04 (57 %)	16.20 (58 %)	15
7	Po	3.77 (109 %)	4.64 (107 %)	81.0	6.44 (108 %)	1.74 (93 %)	22.8 (78 %)	4

FEV1 – natężona objętość wydechowa; FVC – natężona pojemność życiowa płuc; TLC – całkowita pojemność płuc; RV – pojemność zapasowa, DLCO - zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

Autorzy w wyniku przeprowadzonego badania wywnioskowali, że łączona terapia azatiopryną i rutyksymabem skutkuje w poprawie funkcji oddechowych oraz obrazu radiologicznego, u pacjentów z chorobą GLLILD.

Panopoulos 2013 [16]

Panopoulos T.S., Bournia V.K., Trakada G., Giavri I., Kostopoulos C., Sfikakis P. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systematic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013; 191:483-489.

Celem odnalezionego dwuletniego badania kliniczno-kontrolnego była analiza skuteczności leczenia cyklofosfamidem w porównaniu z mykofenolanem w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej.

Między 2002-2009 r. zidentyfikowano osoby z zdiagnozowaną chorobą śródmiąższową płuc potwierdzone klinicznie i radiologicznie, z pogorszeniem natężonej pojemności życiowej płuc (pogorszenie FVC >10%) w okresie ostatnich 12 miesięcy.

Mykofenolan był podawany w okresie od 22-72 miesięcy (średnia dawka wyniosła 1500 mg), cyklofosfamid był podawany w okresie od 17-55 miesięcy w dziennej dawce 90 mg.

Analizie poddano zmianę w natężonej pojemności życiowej płuc, całkowitej pojemności płuc (TLC), zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla (DLCO), wyniki tomografii komputerowej. Dodatkowo analizie poddano

zmiany w zakresie wyników testu funkcji oddechowej (PFT) w okresie minimum 1 roku u pacjentów, którzy odmówili stosowania któregoś z ww. leków.

Zarówno FVC, jak również TLC oraz DLO nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie w grupie pacjentów stosujących mykofenolan (kolejno od 79.0 ± 12.5 do 80.2 ± 8.1 do 81.2 ± 11.4 , od 71.5 ± 16.1 do 74.3 ± 10.8 do 71.8 ± 13.0 , od 56.8 ± 12.0 do 55.2 ± 9.9 to 50.6 ± 8.5) lub cyklofosfamid (kolejno od 77.3 ± 12.5 do 79.7 ± 10.3 do 82.5 ± 12.9 , od 64.7 ± 14.9 do 68.6 ± 16.0 do 66.1 ± 15.5 , od 53.1 ± 14.3 do 56.4 ± 13.5 do 56.3 ± 6.7) po 1 lub 2 latach leczenia. PFT pozostało na tym stabilne w obu kontrolowanych grupach. Ponadto w obu grupach 6 pacjentów pozostało w stanie stabilnym, u 3 stwierdzono poprawę stanu zdrowia, u 1 pacjenta stwierdzono pogorszenie stanu zdrowia.

Pomimo iż, pacjenci stosujący cyklofosfamid, mieli zdiagnozowaną większą rozległość choroby niż w grupie stosującej mykofenolan, to pogorszenie radiologicznego obrazu choroby uległo deterioracji w grupie stosującej mykofenolan w 2 letnim okresie obserwacji ($p=0,0039$). Deterioracji nie stwierdzono w grupie stosującej cyklofosfamid.

Zmienna	Mykofenolat	p-value (wewnątrz grupy)	Cyklofosfamid	p-value (wewnątrz grupy)
FVC bazowe	79.0 ± 12.5		77.3 ± 12.5	
FVC po roku	80.2 ± 8.1		79.7 ± 10.3	
FVC po dwóch latach	81.2 ± 11.4		82.5 ± 12.9	
ΔFVC_{b-1^*}	1.2 ± 8.1	0.475	2.4 ± 8.3	0.474
$\Delta FVC_{b-2^{**}}$	2.2 ± 11.4	0.444	5.2 ± 12.4	0.326
TLC bazowe	71.5 ± 16.1		64.7 ± 14.9	
TLC po roku	74.3 ± 10.8		68.6 ± 16.0	
TLC po dwóch latach	71.8 ± 13.0		66.1 ± 15.5	
ΔTLC_{b-1^*}	2.8 ± 14.0	0.475	3.9 ± 12.8	0.44
$\Delta TLC_{b-2^{**}}$	0.3 ± 10.3	0.959	1.4 ± 9.0	0.799
DLCO bazowe	56.8 ± 12.0		53.1 ± 14.3	
DLCO po roku	55.2 ± 9.9		56.4 ± 13.5	
DLCO po dwóch latach	50.6 ± 8.5		56.3 ± 6.7	
$\Delta DLCO_{b-1^*}$	-1.6 ± 7.3	0.959	3.3 ± 13.9	0.441
$\Delta DLCO_{b-2^{**}}$	-6.2 ± 11.5	0.139	3.2 ± 12.6	0.327
HRCT bazowe	10.0 ± 8.9		14.5 ± 7.4	
HRCT po roku	12.0 ± 8.3		16.1 ± 6.5	
HRCT po dwóch latach	12.7 ± 8.2		16.5 ± 5	
$\Delta HRCT_{b-1^*}$	2.0 ± 2.3	0.066	1.6 ± 3.5	0.18
$\Delta HRCT_{b-2^{**}}$	2.7 ± 3.0	0.039	2.0 ± 4.0	0.197

FVC – natężona pojemność życiowa płuc; TLC – całkowita pojemność płuc; DLCO – zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; * $p > 0,1$ dla różnicy między grupami; ** $p = 0,078$ dla różnicy między grupami

Wyniki zestawione powyżej prezentują dane pochodzące od pacjentów wybranych do rocznego leczenia i z tego względu nie reprezentują kohorty z intencją do leczenia. Obecnie nie zaleca się zastąpienia leczenia cyklofosfamidem przez zastosowanie mykofenolan.

Mira-Avendao 2013 [17]

Mira-Avendao C.I., Parambil G.J., Yadav R., Valeria A., Xu M., Chapman T.J., Culver A.D. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respiratory Medicine* 2013; 107:890-896.

Celem odnalezionego badania była analiza skuteczności leczenia pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc, opornych na dotychczas zastosowanie terapię steroidami. W tym celu autorzy badania zidentyfikowali wszystkich pacjentów ambulatoryjnych, u których zastosowano terapię azatiopryną (AZA), cyklofosfamidem (CYC) lub mykofenolanem (MMF). Łącznie do badania włączono 46 pacjentów spełniających określone kryterium włączenia.

Mediana wieku pacjentek wyniosła 53 lata, 26 (57%) było kobietami, 37 (81%) rasy kaukaskiej. Podczas analizy danych włączenia zauważono ($p=0,06$), iż kobiety częściej były leczone azatiopryną, a osoby palące cyklofosfamidem. Zwłóknienie płuc przekraczające 30% miąższu w obrazie radiologicznym dotyczyło 24 (52%) pacjentów.

Leczenie AZA, CYC lub MMF było leczeniem zastępczym dla terapii prednizonem (dawka 40mg/dzień).

Spośród 46 pacjentów spełniających kryteria włączenia, 24 było leczonych cyklofosfamidem, 13 azatiopryną oraz 9 mykofenolanem. Nie odnotowano żadnych różnic między trzema grupami pacjentów w odniesieniu do bazowych danych demograficznych, zmiennych fizjologicznych, punktacji w zakresie występowania i nasilenia duszności, obecności 30% zwłóknienia w obrazie tomografii komputerowej, czy w początkowej dawce otrzymywanych steroidów.

Po 6 miesięcznym okresie obserwacji, ogólna zmiana mediany FVC wyniosła 5% (25, 75 percentyl – 3, 11,5%), odpowiadającym tym samym wartości +0,2 L (0,09-0,42 L). DLCO wzrosło o 2,93% (-4 -9%), odpowiadając tym samym wartości 1mm/ml/Hg (-0,58-2,3).

Ciężkość objawu duszności istotnie zmalała, dawka prednizonu mogłaby zostać zmniejszona, nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych. Efekt ten został uzyskany po 12 miesiącach obserwacji.

Tabela 21. Wyniki badania Mira-Avendao 2013

Zmienna	Cyklofosfamid N=24	Azatiopryna N=13	Mykofenolan n-9	p-value
FVC w 6 m %	66 (55,87)	59 (53,80)	67 (57,90)	0.61
FVC w 12 m %	67 (51,79)	61 (52,85)	64 (52,81)	0.92
DLCO 6 m %	50 (40,64)	54 (44,65)	64 (58,69)	0.20
DLCO 12 m %	46 (39,61)	61 (38,74)	63 (50,64)	0.17
Duszność 6 m				0.49
Stopień 2	13 (59%)	8 (72%)	8 (88%)	
Stopień 3	8 (36%)	3 (27%)	1 (11%)	
Stopień 4	1 (5%)	0	0	
Duszność 12 m				0.62
Stopień 2	11 (57%)	5 (40%)	4 (80%)	
Stopień 3	6 (31%)	6 (60%)	1 (20%)	
Stopień 4	2 (11%)	0	0	
Dawka prednizonu w 6 m	10 (8,20)	16 (1,20)	15 (10,20)	0.44
Dawka prednizonu w 12 m	8 (0,13)	8 (0,20)	10 (0,18)	0.86
Toksyczność	12 (50%)	3 (23%)	4 (44%)	0.52
<i>Wszystkie wartości stanowią medianę (25, 75 percentyl), chyba że wskazano inaczej *włączono mniej niż 46 pacjentów, ze względu na brak danych</i>				

Wyniki badania przedstawiono w tabeli powyżej. Ze względu na małą populację włączoną do badania, jak również retrospektywny charakter badań, autorzy nie byli w stanie odnaleźć istotnych statystycznie różnic między wynikami leczenia azatiopryną, cyklofosfamidem czy mykofenolanem. Niemniej jednak leczenie ww. substancjami było powiązane z poprawą fizjologii płuc, złagodzeniem objawów duszności oraz reedukacją zastosowanych dawek prednizonu.

3) Badania wtórne opisane w poprzedniej wersji raportu

Poniżej przedstawiono opis badań włączonych do analizy klinicznej w poprzedniej wersji raportu, opublikowanych przed rokiem 2013. Opisanych zostało łącznie 5 publikacji.

Poormoghim 2012 [18]

Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofaninjed N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2012 Aug;32(8):2431-44.

Publikacja zawiera opis przeglądu systematycznego oraz wyniki metaanalizy badań dotyczących zastosowania cyklofosfamidu w śródmiąższowych chorobach płuc związanych z twardziną układową. Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach Medline (via Pubmed) (od 1966 do 16 marca 2010 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Embase (od 1980 do 16 marca 2010 r.) przy użyciu czulej strategii wyszukiwania. Użyto haseł: systemic sclerosis, scleroderma, alveolitis, fibrosis, interstitial lung disease oraz cyclophosphamide. Nie zastosowano ograniczeń co do języka publikacji.

Do analizy włączono publikacje dotyczące efektywności cyklofosfamidu w śródmiąższowych zapaleniach płuc, przywołujące wyniki płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, bronchoalveolar lavage) lub tomografii komputerowej klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, high resolution computed tomography) lub badań czynnościowych płuc (PFT, pulmonary function tests). Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zmiany w natężonej pojemności życiowej (FVC) lub zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) po 6 oraz 12 miesiącach terapii.

Ostatecznie, uwzględniono 17 badań, których wyniki poddano analizie statystycznej w programie STATA oraz Review Manager. Odnośnie zmiany FVC po 12 miesiącach leczenia wykonano analizę łączną 10 badań, wykazując średnią ważoną różnicę (WMD) na poziomie 2,45 (95% CI 0,760-4,149, p=0,005), co wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania cyklofosfamidu w analizowanym okresie obserwacji. W analizie łącznej 13 badań odnośnie DLCO w 12 miesiącu leczenia WMD wyniosła 2,96 (95% CI -0,228 do 6,159, p=0,069), co oznacza, że cyklofosfamid okazał się nieistotnie statystycznie skuteczny w powstrzymaniu pogorszenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla. Wyniki dla 6 miesiąca terapii wyniosły odpowiednio 2,20 (95% CI 2,28-2,376, p=0,000) oraz 2,30 (95% CI 0,13-4,47, p=0,037).

Przy wyodrębnieniu z analizowanych badań typu RCT (n=3) ich analiza łączna wykazała, że WMD dla FVC w 12 miesiącu wynosiła 9,09 (95% CI 8,64-9,54, p<0,000), czyli wykazano skuteczność cyklofosfamidu w zapobieganiu rozwojowi choroby w tym aspekcie. WMD dla DLCO po 12 miesiącach leczenia wyniosła -3,83 (95% CI -13,13 do 5,48, p=0,42), co sugeruje, że cyklofosfamid nie był skuteczny w powstrzymaniu pogorszenia zdolności dyfuzyjnej płuc.

Przy przyjęciu, że zmianą istotną klinicznie jest zmiana FVC lub DLCO o $\geq 10\%$ w wartościach bezwzględnych, leczenie cyklofosfamidem pacjentów z ILD nie przynosi poprawy istotnej klinicznie.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem cyklofosfamidu były nudności oraz wymioty.

Hudson 2012 [19]

Hudson M. Steele R. Baron M. *Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis-novel insights and opportunities for translational research. Journal of Cell Communication and Signaling 2012; 6(4):187-190.*

Publikacja stanowi omówienie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność leczenia immunosupresyjnego w terapii SSc-ILD. Odnośnie skuteczności cyklofosfamidu oraz azatiopryny odwołuje się do wyników 2 badań RCT: SLS I oraz FAST, a więc identycznych z już opisanymi powyżej (Cappelli 2013) (obok cyklofosfamidu oraz azatiopryny publikacja opisuje również dane zgromadzone dla mykofenolanu mofetylu). Następnie, autorzy komentują wykazany w badaniach jedynie znikomy (trivial) efekt leczniczy jaki leczenie immunosupresyjne jest w stanie zapewnić pacjentom z ILD. Uznają, że na przyszłokrocie wykazaniu znacznej korzyści klinicznej z zastosowanego leczenia stanął fakt, że do badań włączano pacjentów z co najmniej umiarkowanym uszkodzeniem płuc. Przyjęto hipotezę, że istotny efekt zdrowotny byłby możliwy do osiągnięcia u chorych z lepszą wyjściową natężoną pojemnością życiową w stosunku do chorych rozpoczynających leczenie w czasie gdy choroba jest już rozwinięta. Na potwierdzenie tej hipotezy przeprowadzona została retrospektywna analiza danych zgromadzonych w bazie CSRG (Canadian Scleroderma Research Group) obejmującej 1326 pacjentów z obszaru całej Kanady. Spośród 1326 analizowanych pacjentów 87 (6,6%) aktualnie przyjmowało cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu lub azatioprynę na czas wyjściowej wizyty lekarskiej. Analizowanym punktem końcowym była nasilona pojemność życiowa w roku 2. Analiza przekrojowa przeprowadzona bez zastosowania wag wskazywała na brak różnic pomiędzy chorymi przyjmującymi a nieprzyjmującymi leczenia (różnica w FVC wynosiła 1,9%, 95% CI 1,0-4,8). Tym niemniej kiedy w analizie statystycznej zastosowano wagi uwzględniające prawdopodobieństwo otrzymania leczenia (inverse-probability-of-treatment weights)¹ uzyskana różnica w FVC wynosząca 3,9% była istotna statystycznie (95% CI 1,5-6,4), choć nieistotna klinicznie. Analiza podgrup wykazała, że osoby z zachowaną normalną czynnością płuc (FVC>100%) w momencie wyjściowym zbierania danych uzyskiwały korzyść z leczenia – ich wynik pomiaru FVC był o 5,2% lepszy (95% CI 3,0-7,4) niż nieleczonych. Jeżeli wyjściowe FVC wynosiło 80%, różnica w wyniku końcowym spadła do 2,4% (95% CI -0,9-5,7) i była nieistotna statystycznie. U chorych z początkowym FVC 65% nie stwierdzono różnicy w wyniku pomiędzy chorymi leczonymi a nieleczonymi (-0,4%, 95% CI -5,5-4,7). Wyniki te można uznać za zbieżne z uzyskanymi w badaniu SLS, gdzie różnica w FVC po roku leczenia pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła 2,6% na korzyść grupy badanej, przy początkowym, średnim FVC w wysokości 68%. W badaniu FAST początkowe FVC wynosiło średnio 80%, a różnica po roku leczenia wynosiła 4,2%. Sugeruje to, że początkowe FVC można traktować jako potencjalny predyktor odpowiedzi na leczenie.

Bussone 2011 [20]

Bussone G, Mouthon L. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2011 Mar;10(5):248-55*

Publikacja jest przeglądem i podsumowaniem dowodów dotyczących różnych metod leczenia stosowanych w śródmiąższowych zapaleniach płuc związanych z twardziną układową. Spośród ocenianych substancji leczniczych odnosi się do cyklofosfamidu oraz azatiopryny.

Cyklofosfamid jest stosowany w SSc-ILD od około 15 lat. Pierwsze dane o jego skuteczności pochodzą z 1993 r., kiedy ukazała się publikacja stwierdzająca, że cyklofosfamid poprawia bądź stabilizuje funkcjonowanie płuc u 93% pacjentów z SSc-ILD w 6 miesiącu leczenia. Następnie skuteczność rocznej terapii cyklofosfamidem pod względem wyników HRCT oraz PFT wykazały badania retrospektywne. W 2000 r., ukazała się publikacja White et al. zawierająca analizę danych 103 pacjentów z SSc, w tym 69 z zapaleniem pęcherzyków płucnych. Chorzy przyjmujący cyklofosfamid wykazywali lepsze wyniki odnośnie FVC oraz DLCO. Również odsetek przeżyć całkowitych był wyższy w grupie chorych leczonych.

¹ *Inverse probability of treatment weighting* to technika statystyczna stosowana w badaniach obserwacyjnych mająca doprowadzić do zniwelowania potencjalnego wypaczenia wyników (bias) ze względu na czynniki zakłócające (confounders), poprzez zastosowanie wag dobranych zgodnie z odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia. Jest to podejście zbliżone co do celów z dopasowaniem prób wg cech (matching), tzn. celem jest dobrane grupy kontrolnej tak, by była ona możliwie jak najbardziej podobna do grupy badanej.

Skuteczność cyklofosfamidu w leczeniu SSc-ILD miały potwierdzić dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne – SLS I oraz FAST (opisane wyżej). Wykazano w nich poprawę po roku leczenia na korzyść cyklofosfamidu w FVC oraz całkowitej pojemności płuc, ale nie w DLCO. Poza tym po dwóch latach stosowania terapii utrzymujące się różnice pomiędzy grupami były niewielkie, zwłaszcza w wynikach badań czynnościowych płuc. Podsumowując, stwierdzono, że badania randomizowane nie potwierdziły jakoby cyklofosfamid przynosił istotną klinicznie korzyść w leczeniu SSc-ILD.

W kolejnym, prospektywnym badaniu randomizowanym niezaślepionym (Nadashkevich 2006) 30 pacjentów z SSc otrzymywało doustny cyklofosfamid a 30 doustną azatioprynę przez okres 18 miesięcy. Na koniec okresu obserwacji zaobserwowano poprawę w ocenie zmian skórnych w skali wg Rodnana (Rodnan skin score) oraz częstotliwości objawu Raynaud'a, ale nie w FVC oraz DLCO. W grupie leczonej azatiopryną FVC oraz DLCO uległy pogorszeniu.

Autorzy hipotetyzują, iż problemy w wykazaniu skuteczności leczenia mogły wynikać z charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach. Raportują, że zgodnie z ostatnio opublikowaną seria przypadków stosowanie cyklofosfamidu u chorych z postępującymILD było dobrze tolerowane i przyniosło stabilizację bądź poprawę objawów choroby u odpowiednio 70 oraz 51,8% pacjentów w 6 oraz 2 roku leczenia. Oznacza to, że konieczne są dalsze badania, które pozwolą stwierdzić w jakiej grupie pacjentów cyklofosfamid jest w stanie przynosić korzyść z leczenia.

Należy wziąć pod uwagę, że długotrwałe doustne stosowanie cyklofosfamidu może wiązać się ze znaczną toksycznością (mielosupresja, bezpłodność, infekcje). Sugeruje się dożylnie podawanie leku.

Niewiele jest dostępnych danych dotyczących stosowania azatiopryny w SSc-ILD. Jedno badanie z 1979 r. na 19 pacjentach z SSc sugeruje, że azatiopryna może zahamować rozwój choroby [u 16 z 19 pacjentów nie stwierdzono postępu choroby przy średnim czasie leczenia wynoszącym 47 miesięcy (zakres 6-114)]. W badaniu porównującym cyklofosfamid z azatiopryną, FVC oraz DLCO uległy pogorszeniu w grupie otrzymującej azatioprynę.

Broad 2010 [21]

Broad K. Pope J.E. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2010; 16(9):187-190.

Celem publikacji było dokonanie jak najbardziej precyzyjnej estymacji punktowej efektu leczniczego wiążącego się ze stosowaniem cyklofosfamidu u chorych na SSc-ILD. Przeprowadzono czułe wyszukiwanie w bazach Medline, Embase oraz CENTRAL aby zidentyfikować badania RCT porównujące jakąkolwiek farmakoterapię stosowaną u chorych na SSc-ILD z placebo względem FVC, jakości życia chorych (pierwszorzędowe punkty końcowe), a także DLCO, całkowitej pojemności płuc, duszności, grubości fałdów skórnych oraz zdarzeń niepożądanych (drugorzędowe punkty końcowe).

Metaanaliza dwóch wyszukanych badań porównujących cyklofosfamid z placebo (SLS I oraz FAST) wykazała, że średnia różnic w FVC pomiędzy grupą badaną a kontrolną wynosiła 3,30% (95% CI 0,06-6,54; p=0,05) – wynik na granicy istotności statystycznej. Różnice w DLCO oraz całkowitej pojemności płuc nie były istotne statystycznie. Po roku leczenia, istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych stwierdzono w grupie cyklofosfamidu niż w grupie placebo, dotyczy to: hematurii (krwiomoczu) (OR=2,04; 95% CI 0,72-5,84), infekcji dróg oddechowych (OR=1,69; 95% CI 0,54-5,29) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR= 1,31; 95% CI 0,75-2,27).

Kolejna publikacja Mouthon 2010 zawiera wyniki i wnioski zbieżne z opisaną wyżej publikacją Bussone 2011.

Nannini 2008 [22]

Nannini C. West C.P. Erwin P.J. Matteson E.L. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. Arthritis Research & Therapy 2008;10(5).

W przeglądzie systematycznym badano wpływ cyklofosfamidu na funkcjonowanie płuc u pacjentów z SSc-ILD. Przeszukano bazy Medline, Embase oraz Cochrane Library za okres 1986 do 2008 r. Do analizy włączono 3 badania RCT (opisane wyżej badania SLS I, FAST oraz Nadashkevich 2006) oraz 6 badań obserwacyjnych.

Włączone badania RCT charakteryzowały się pewną heterogenicznością (patrz tabela poniżej), pomimo to poddano je metaanalizie; podobnie zróżnicowane były analizowane badania obserwacyjne.

Tabela 18. Charakterystyka badań RCT (SLS I, FAST oraz Nadashkevich 2006) uwzględnionych w metaanalizie

Badanie	Liczba pacjentów	Średni wiek (lata)	Stan zdrowia*	Dawka CYC	Interwencja w grupie kontrolnej	Stosowanie GKS	Okres obserwacji (miesiące)

Hoyles et al. (FAST)	45	55	FVC, 80,1±10,3 DLCO, 52,9±1,6	600 mg/m ² i.v./miesiąc	Placebo	Prednizon 20 mg co drugi dzień	12
Nadashkevich et al.	60	38 do 36	FVC, 90,3±1,9 DLCO, 83,5±1,6	2 mg/kg p.o./dzień	AZA 2,5 mg/kg	Prednizolon 15 mg/dzień	12
Tashkin at al. SLS I	158	47,9±1.0	FVC, 67,6±1,3 DLCO, 47,2±1,6	1 mg/kg p.o./dzień	Placebo	Brak	12

*Pomiar wykonany na początku leczenia w procentach

Zgodnie z wynikami metaanalizy 3 odnalezionych badań RCT średnia różnica w FVC w 12 miesiącu terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną wykazała pozytywny trend przemawiający za stosowaniem cyklofosfamidu (MD=4,15%), ale wynik jest nieistotny statystycznie (95% CI -0,51-8,80). Średnia różnica w DLCO faworyzowała grupę kontrolną (MD= -1,41%), przy czym wynik jest również nieistotny statystycznie (95% CI -7,63-4,82).

Analiza badań obserwacyjnych wykazała istotną statystycznie korzyść ze stosowania cyklofosfamidu pod względem zarówno FVC jak i DLCO w 12 miesiącu terapii; średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła odpowiednio 4,73% (95% CI 0,74-8,73) oraz 7,48% (95% CI 3,64-11,32). Analiza łączna badań RCT oraz badań obserwacyjnych również sugeruje, że zarówno FVC jak i DLCO uległy poprawie, ale drugi z wyników nie jest istotny statystycznie: 2,83% (95% CI 0,35-5,31) oraz 4,56% (95% CI -0,21-9,33).

Ostatnie z zidentyfikowanych opracowań wtórnych – Renzoni 2007 w głównej mierze opisuje patogenezę, diagnostykę oraz przebiegILD, w opisie metod leczenia ograniczając się jedynie do przywołania już opisanych danych odnośnie stosowania cyklofosfamidu z badań SLS I oraz FAST.

Odnalezione badania pierwotne dotyczące stosowania cyklofosfamidu wILD są tożsame z opisanymi w opracowaniach wtórnych, dlatego nie będą tutaj osobno omawiane.

Odnaleziono również publikację opisującą wyniki badania IFIGENIA (Behr 2009), którego wyniki podważyło następnie badanie PANTHER. Wnioski opisano w rozdziale „Rekomendacje kliniczne i refundacyjne”.

6.3. Bezpieczeństwo

Dostępne informacje na temat bezpieczeństwa zostały przedstawione razem z informacjami odnośnie skuteczności klinicznej.

Dodatkowo, w Tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące możliwych do wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania leków zawierających substancje czynne azatiopryna oraz cyklofosfamid, a które opracowano na podstawie aktualnie udostępnionych charakterystyk produktu leczniczego.

Tabela 22. Możliwe działania niepożądane na podstawie ChPL

<u>Azatiopryna:</u>	<u>Cyklofosfamid:</u>
<p>W czasie stosowania leku wymagane jest okresowe prowadzenie badań morfologicznych oraz funkcji wątroby. Możliwe działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, - zaburzenia układu immunologicznego, - zaburzenia naczyniowe, - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, - zaburzenia żołądka i jelit, - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, - nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, - zakażenia i zarażenia pasożytnicze, - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. 	<p>W czasie stosowania leku wymagane jest okresowe prowadzenie badań morfologicznych, poziomu elektrolitów, jak również funkcji wątroby. Możliwe działania niepożądane²:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia krwi i układu chłonnego (bardzo często zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia; gorączka neutopeniczna często), - zaburzenia układu immunologicznego (bardzo często immunosupresja), - zaburzenia żołądka i jelit (bardzo często mdłości i wymioty), - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (bardzo często łysienie), - zaburzenia nerek i dróg moczowych (bardzo często zapalenie pęcherza, krwinkomocz; często krwotoczne zapalenie pęcherza i krew w moczu), - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (bardzo często gorączka).

² Odniesiono się wyłącznie do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. ≥ 1/10) oraz często (tj. ≥ 1/100 - < 1/10)

6.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Opublikowane w ostatnim czasie badania pierwotne nie wpływają na analizę skuteczności azatiopryny czy cyklofosfamidu, opisanej w odnalezionym przeglądzie wtórnym *Cappelli 2013*.

Podsumowując można stwierdzić (rekomendacja grupy EUSTAR), że ze względu na wysokiej jakości badania RCT (SLS I oraz FAST) wskazujące na korzyść ze stosowania cyklofosfamidu u pacjentów zILD, cyklofosfamid powinien być stosowany z ostrzeżeniem o jego toksyczności. Należy przy tym mieć na uwadze, że korzyść ze stosowania leku nie jest klinicznie istotna, brak jednak w rozpatrywanym wskazaniu terapii o udowodnionej skuteczności. Cyklofosfamid może być podawany doustnie lub dożylnie, ale ze względu na jego toksyczność preferowane jest pulsacyjne podawanie dożylne. Nie ma zgodności między ekspertami co do rekomendowanej dawki każdego z pulsacyjnych podań (od 0,5 do 2 g*m⁻²). Nie ma też zgodności co do zalecanego czasu trwania terapii (ogólnie przyjmuje się 6-18 miesięcy).

Azatiopryna nie może być obecnie rekomendowana jako leczenie wprowadzające u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc. Istnieją jednak dane sugerujące zasadność jej stosowania jako terapii podtrzymującej po dożylnym cyklofosfamidzie, a także we wspólnym jej stosowaniu z rutyksymabem (odnalezione najnowsze badania pierwotne).

Na podstawie wyników badania IFIGENIA, trójtterapia: prednizolon (od 0,5 mg/dzień do 10–20 mg/dzień) + azatiopryna (2 mg/kg, max. 150 mg/dzień) + N-acetylcysteina (NAC, 600 mg 3 razy dziennie) była rekomendowana u osób z idiopatycznym włóknieniem płuc, które wykazało znacznie lepszy efekt leczniczy niż w przypadku stosowania samego prednizolonu z azatiopryną. Następnie rekomendacja ta została pilnie odwołana ze względu na przebieg badania PANTHER, zgodnie z którym trójtterapia prednizolon, azatiopryna, N-acetylcysteina wiąże się z wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz hospitalizacji niż to ma miejsce przy stosowaniu placebo. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w rekomendacji NICE z 2013 r., zgodnie z którą w idiopatycznym włóknieniu płuc azatiopryna nie jest zalecana.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL i zostało przekazane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób charakteryzujących się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej.

Częstość występowania śródmiąższowych chorób płuc w populacji ogólnej jest szacowana na 6-14,6 przypadków/100 000 mieszkańców i wzrasta znacząco z wiekiem.

W grupie osób z chorobami śródmiąższowymi występują różnorodne objawy i różny jest też przebieg kliniczny. Niektóre choroby, np. alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, złuszczone zapalenie pęcherzyków płucnych czy organizujące się zapalenie płuc, mogą ustępować samoistnie. Wiele chorób śródmiąższowych ma – mimo stosowanego leczenia – postępujący przebieg i może doprowadzić do zgonu. Do źle rokujących chorób śródmiąższowych płuc należą: ostre śródmiąższowe zapalenie płuc, samoistne włóknienie płuc, histiocytoza, limfangioleiomiomatoza, amyloidoza. Najgorzej rokuje zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc, równoznaczne z samoistnym włóknieniem płuc – czas przeżycia chorych różni się zależnie od rodzaju zmian histologicznych.

W grupie samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc najczęściej występuje samoistne włóknienie płuc (40-70% przypadków). Ocenia się, że w samoistnym włóknieniu płuc 3-letnia śmiertelność wynosi 50%, a 5-letnia 80%. Zmniejszenie nasilonej pojemności życiowej (FVC) o ponad 10% w ciągu roku traktuje się jako wskaźnik złego rokowania.

Oceniane technologie medyczne

W Polsce w rozpatrywanym wskazaniu pozarejestrycyjnym refundowanych jest 5 produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna lub cyklofosfamid:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Azatiopryna		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826
Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990144211
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810
Cyklofosfamid		
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionej literatury medycznej, jak również dotychczasowych stanowisk ekspertów klinicznych stwierdza się, iż jednymi z najczęściej stosowanych leków w leczeniu śródmiąższowego zapalenia płuc są glikokortykosteroidy. Oprócz tego w praktyce klinicznej stosowane są również mykofenolan mofetylu oraz leki biologiczne, jak: rytuksymab, abatacept i tocilizumab.

Z dostępnymi badaniami naukowymi wynika, iż coraz częstsze zastosowanie w leczeniu omawianego schorzenia znajdują również prifenidon oraz N-acetylocysteina. Efektywność prifenidonu została udowodniona licznymi badaniami klinicznymi III fazy oraz metaanalizą Cochrane. Prifenidon jest dopuszczony do stosowania w Europie w leczeniu pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. N-acetylocysteina nie uzyskała takiego rekomendacji, niemniej jednak jest stosowana równie często u tychże pacjentów. Badania kliniczne III fazy sugerują również potencjalne korzyści ze stosowania trójterapii: azatiopryna, N-acetylocysteina oraz prednizonu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Niemniej jednak, w przeprowadzonych badaniach stwierdzono liczne ograniczenia. Dalsze badania, które miały na celu określenie dawek leków w terapii trójlekowej zostały zaprzestane, z powodu wzrostu śmiertelności badanych pacjentów.

Wyniki analizy klinicznej

Opublikowane w ostatnim czasie badanie pierwotne nie wpływają na analizę skuteczności azatiopryny czy cyklofosfamidu, opisaną w odnalezionym przeglądzie wtórnym Cappelli 2013.

Podsumowując można stwierdzić (rekomendacja grupy EUSTAR), że ze względu na wysokiej jakości badania RCT (SLS I oraz FAST) wskazujące na korzyść ze stosowania cyklofosfamidu u pacjentów z ILD, cyklofosfamid powinien być stosowany z ostrzeżeniem o jego toksyczności. Należy przy tym mieć na uwadze, że korzyść ze stosowania leku nie jest klinicznie istotna, brak jednak w rozpatrywanym wskazaniu terapii o udowodnionej skuteczności. Cyklofosfamid może być podawany doustnie lub dożylnie, ale ze względu na jego toksyczność preferowane jest pulsacyjne podawanie dożylnie. Nie ma zgodności między ekspertami co do rekomendowanej dawki każdego z pulsacyjnych podań (od 0,5 do 2 g*m⁻²). Nie ma też zgodności co do zalecanego czasu trwania terapii (ogólnie przyjmuje się 6-18 miesięcy).

Azatiopryna nie może być obecnie rekomendowana jako leczenie wprowadzające u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc. Istnieją jednak dane sugerujące zasadność jej stosowania jako terapii podtrzymującej po dożylnym cyklofosfamidzie, a także we wspólnym jej stosowaniu z rutyksymabem (odnalezione najnowsze badania pierwotne).

Na podstawie wyników badania IFIGENIA, trójtęterapia: prednizolon (od 0,5 mg/dzień do 10–20 mg/dzień) + azatiopryna (2 mg/kg, max. 150 mg/dzień) + N-acetylocysteina (NAC, 600 mg 3 razy dziennie) była rekomendowana u osób z idiopatycznym włóknieniem płuc, które wykazało znacznie lepszy efekt leczniczy niż w przypadku stosowania samego prednizolonu z azatiopryną. Następnie rekomendacja ta została pilnie odwołana ze względu na przebieg badania PANTHER, zgodnie z którym trójtęterapia prednizolon, azatiopryna, N-acetylocysteina wiąże się z wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz hospitalizacji niż to ma miejsce przy stosowaniu placebo. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w rekomendacji NICE z 2013 r., zgodnie z którą w idiopatycznym włóknieniu płuc azatiopryna nie jest zalecana.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania literatury medycznej oraz przeszukania odpowiednich baz danych, łącznie odnaleziono 5 zagranicznych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania substancji czynnych: azatiopryna i/lub cyklofosfamid w leczeniu śródmiąższowych zapaleń płuc. Nie odnaleziono żadnej polskiej rekomendacji w przedmiotowej kwestii.

Większość odnalezionych rekomendacji dotyczyła leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. Obecnie nie zaleca się stosowania azatiopryny w leczeniu tego schorzenia. Nie odnajduje się takiej opinii w stosunku do cyklofosfamidu.

W przypadku, w którym azatiopryna i/lub cyklofosfamid zostały już zastosowane bądź ze wskazań indywidualnych są zalecane, rekomenduje się ścisły nadzór na ich stosowaniem pod kątem wystąpienia możliwych działań niepożądanych.

Próby zastosowania leczenia skojarzonego trzech leków (prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny), ze względu na występowanie znacznego odsetka działań niepożądanych, nie są obecnie zalecaną terapią.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania azatiopryny i/lub cyklofosfamidu we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc. Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska w omawianej kwestii. W związku z powyższym w raporcie przedstawiono opinie ekspertów, które zostały uzyskane podczas opracowywania poprzedniej wersji raportu.

Wnioski dotyczące zasadności finansowania rozpatrywanych substancji ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu płynące z przekazanych w 2013 r. opinii ekspertów klinicznych są ze sobą sprzeczne. Jeden z ekspertów sugerował, iż oceniane substancje powinny być finansowane ze środków publicznych we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc, gdyż ich stosowanie jest uzasadnione w konkretnych przypadkach (tj. nieswoiste (niespecyficzne) śródmiąższowe zapalenie płuc (NSiP) oraz organizujące (kryptogenne) zapalenie płuc (COP)). Natomiast zgodnie z opinią drugiego eksperta, towarzystwa naukowe, na dzień wystawiania opinii, nie rekomendowały żadnej z wymienionej we wniosku terapii do leczenia śródmiąższowych zapaleń płuc.

8. Piśmiennictwo

Lp.	Opis problem zdrowotnego
1	Kuś J., Śródmiąższowe choroby płuc, Przew Lek 2007; 1; 11-17
2	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013, str. 696.
3	Grzegorz Gąsior, Władysław Pierzchała, Mariola Ograbek-Król, Związek palenia papierosów z niektórymi postaciami samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc, Wiad Lek 2008; 61(1-3): 48-52
4	Chazan. Choroby śródmiąższowe płuc. Skala problemu – trudności diagnostyczne. Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. 2011 http://www.kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytyczne_opinie/choroby_srodmiazszowe.pdf
5	Ewa Rowińska-Zakrzewska, Choroby śródmiąższowe płuc – postępy 2010, Medycyna Praktyczna 2011/05 http://www.mp.pl/artykuly/59765
Rekomendacje kliniczne	
6	Albera C., Ferrero C., Rindone E., Zanotto S., Rizza E. Where do we stand with IPF treatment? Respiratory Research 2013, 14(1).
7	National Clinical Guideline Centre. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 2013 Jun. 32 p (Clinical guideline; no. 163)
8	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosi. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 2013 Apr. 66 p. (Technology appraisal guidance; no. 282)
9	Interstitial lung disease. In: Pulmonary (acute & chronic). National Guideline Clearinghouse. Interstitial lung disease. In: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29.
10	Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, Angel L, Bhorade SM, Chan KM, Culver D, Harrod CG, Hayney MS, Highland KB, Limper AH, Patrick H, Strange C, Whelan T. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012 Nov;142(5).
11	Raghu G., Collard H. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 183: 788-824.
12	Haute Autorite de Sante. Sclerodermie systematique. Protocole National de Diagnostic et de Soins. HAS/Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Juillet 2008
13	Wells U.A., Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008; 63:1-58.
Analiza kliniczna	
14	Cappelli S. Guiducci S. Randone S.B. Cerinic M.M. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. European Respiratory Review 2013; 22(129):236-243
15	Chase M. N., Verbsky W.J, Hintermeyer K.M., Waukau K.J., Tomita-Mitchell A., Casper T.J., Singh S., Shahir S.K., Tisol B.W., Nugent L.M., Rao N., Mackinnon A.C., Goodman R.L., Simpson P.M., Routes J.M. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). J. Clin. Immunol. 2013; 33:30-39.
16	Panopoulos T.S., Bourmia V.K., Trakada G., Giavri I., Kostopoulos C., Sfikakis P. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systematic sclerosis: a 2-year case control study. Lung 2013; 191:483-489.
17	Mira-Avendao C.I., Parambil G.J., Yadav R., Valeria A., Xu M., Chapman T.J., Culver A.D. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. Respiratory Medicine 2013; 107:890-896.
18	Poornoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofanijed N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2012 Aug;32(8):2431-44.
19	Hudson M. Steele R. Baron M. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis-novel insights and opportunities for translational research. Journal of Cell Communication and Signaling 2012; 6(4):187-190.
20	Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2011 Mar;10(5):248-55
21	Broad K. Pope J.E. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2010; 16(9):187-190.
22	Nannini C. West C.P. Erwin P.J. Matteson E.L. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. Arthritis Research & Therapy 2008;10(5).

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania publikacji dla azatiopryny, cyklofosfamidu we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc:

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (06.11.2014)

ID	Search	Hits
1	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees	359
2	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1066
3	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	3907
4	azathiop* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1975
5	cyclophospha* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6872
6	#2 or #3 or #4 or #5	8933
7	#1 and #6	50
8	dla roku 2013-2014	3

PubMed (Medline) (06.11.2014)

ID	Search	Hits
1	Search azathioprine[MeSH Terms]	13136
2	Search azathiopr*[Title/Abstract]	12687
3	Search (azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms]	19771
4	Search cyclophosphamide[MeSH Terms]	46970
5	Search cyclophospham*[Title/Abstract]	39632
6	Search (cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms]	62412
7	Search (((cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms])) OR ((azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms])	79423
8	Search Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]	46669
9	Search Lung Diseases, Interstitial[Title/Abstract]	0
10	Search (Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) AND (((cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms])) OR ((azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms])	1950
11	Search (Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) AND (((cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms])) OR ((azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms]) Sort by: PublicationDate Filters:Publication date from 2013/01/01 to 2014/12/31	94

Embase (Ovid) (06.11.2014)

ID	Search	Hits
1	*interstitial lung disease/ or *interstitial pneumonia/	7225
2	*azathioprine/	10470
3	*cyclophosphamide/	26464
4	*methotrexate/	23555
5	"Azathiop*" ti,ab,kw.	15633
6	"cyclophospha*" ti,ab,kw.	41370
7	"methotre*" ti,ab,kw.	37001
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	105615
9	1 and 8	608
10	exp "systematic review"/	80844
11	(systematic* and review*) ti,ab,kw.	101366

12	10 or 11	134338
13	exp meta analysis/	83792
14	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	76435
15	13 or 14	112135
16	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	471694
17	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3471734
18	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5877450
19	17 and 18	1821529
20	16 or 19	2012039
21	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	673141
22	(consensus and development).ti,ab,kw.	15911
23	(outcomes and research).ti,ab,kw.	85489
24	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	26357
25	21 or 22 or 23 or 24	763764
26	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	320883
27	"consensus*".ti,ab,kw.	125116
28	„standard*".ti,ab,kw.	997878
29	"recommendation*".ti,ab,kw.	187206
30	"Guidance*".ti,ab,kw.	82871
31	"guideline*".ti,ab,kw.	277312
32	27 or 28 or 29 or 30 or 31	1512517
33	25 or 26 or 32	2263841
34	12 or 15 or 20 or 32	3375202
35	9 and 34	114
36	Data publikacji 2013-2014	26

9.2. Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla azatiopryny, cyklofosfamidu we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc na podstawie abstraktów i pełnych tekstów.

Rysunek 1 Diagram QUOROM

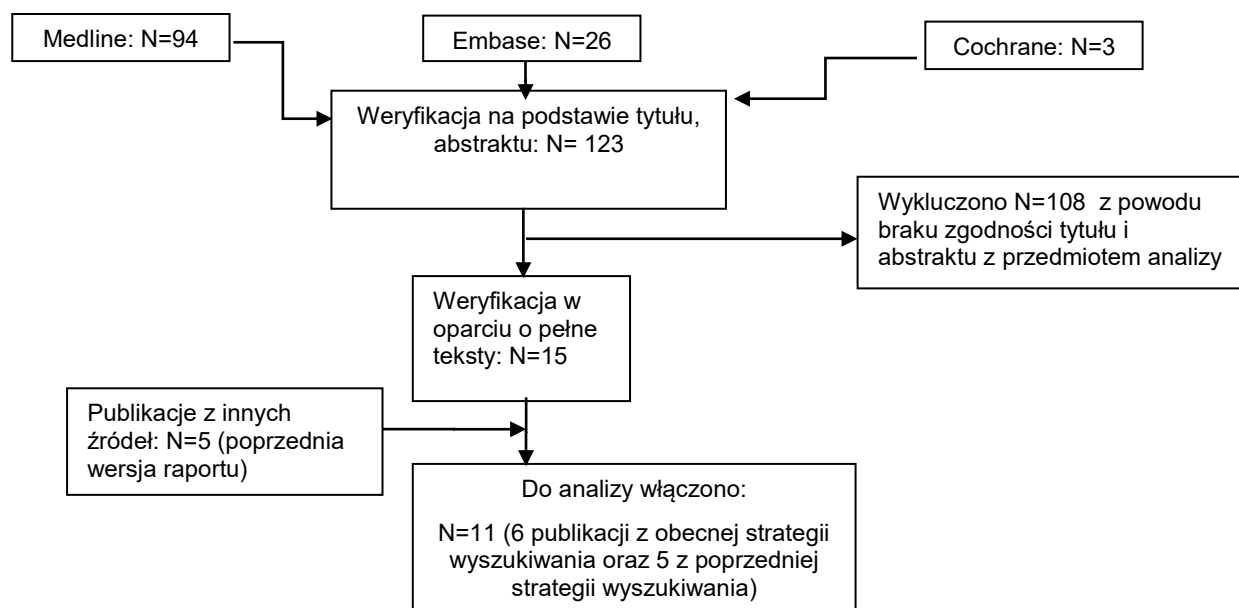


Tabela 23 Strategia selekcji artykułów na podstawie pełnych tekstów

Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1	Cinel G, Gulhan B, Kiper N, Yalcin E, Dogru D, Ozcelk U, Orhan D. Childhood idiopathic interstitial pneumonia: Diagnosis, treatment and follow-up. Turk Pediatri Arsivi 2013; 48(4):281-287	Język turecki
2	C. Kelly, E. Palmer, J. Gordon, F. Woodhead, M. Nisar, S. Arthanari, A. Forbes-Price, D. Middleton, O. Dempsey, J. Dawson, N. Sathi, Y. Ahmad, G. Koduri. Pulsed Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Ann Rheum Dis 2014;73:74	Abstrakt konferencyjny
3	H.M. Kwon, E.H. Kang, D.J. Go, J.K. Park, E.Y. Lee, Y.W. Song, H.-J. Lee, E.B. Lee Efficacy and Safety of Long Term Cyclophosphamide Treatment for Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Ann Rheum Dis 2014;73:1011	Abstrakt konferencyjny
4	Ando K, Nakashita T, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Long-term efficacy and safety of maintenance therapy with azathioprine or cyclosporine for interstitial lung disease with diffuse cutaneous scleroderma. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(76):191-2	Letter to the editor
5	Khanna D, Roth M, Furst D, Clements P, Goldin J, Arriola E, Kotlerman J, Tseng C.-H, Kim G, Elashoff R, Tashkin D. Double-blind comparison of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide for treatment of scleroderma-related interstitial lung disease (scleroderma lung study [SLS] II): Rationale, design, methods, baseline characteristics and patient disposition. Ann Rheum Dis 2013;72(3):507	Abstrakt konferencyjny
6	Lynch B.M. How to treat interstitial lung disease in rheumatic diseases-lessons beyond cyclophosphamide. A nnals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2013 Madrid Spain.	Abstrakt konferencyjny
7	A bera C., Ferrero C., Rindone E., Zanotto S., Rizza E. Where do we stand with IPF treatment? Respiratory Research 2013, 14(1):57	Uwzględniono w opisie komparatorów oraz podsumowaniu odnalezionych rekomendacji klinicznych
8	Behr J., Richeldi L. Recommendations on treatment for IPF. Respiratory Research 2013, 14(1):56	
9	Cappelli S., Guiducci S., Randone B.S., Cerinic M. M. Immunosuppression for interstitial lung disease is systematic sclerosis. Review. Rare Diseases and Orphan Drugs. Eur Respir Rev 2013; 22:236-243.	Uwzględniono w analizie klinicznej
10	Zhang L., Mo H., Zhu M., Wang L. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome associated interstitial lung disease in South China. Rheumatol. Int. 2013; 33:1403-1407	Badanie farmakokinetyczne, brak bezpośredniego związku z meritem sprawy
11	Suzuki A., Shoji N., Kikuchi E., Uekubo K., Aoki N., Sonoda Y., Torigai H., Yamashita H., Fujita K., Okai T. Successful combination therapy with corticosteroids, biweekly intravenous pulse cyclophosphamide and cyclosporine A for acute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis: report of three cases. Jpn. J. Clin. Immunol. 2013; 36(2):122-128.	Case report, cyklofosfamid był jedną z wielu zastosowanych w leczeniu terapii
12	Chase M. N., Verbsky W.J., Hintermeyer K.M., Waukau K.J., Tomita-	Uwzględniono w analizie klinicznej

	Mitchell A., Casper T.J., Singh S., Shahir S.K., Tisol B.W., Nugent L.M., Rao N., Mackinnon A.C., Goodman R.L., Simpson P.M., Routes J.M. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). <i>J. Clin. Immunol.</i> 2013; 33:30-39.	
13	Panopoulos T.S., Bournia V.K., Trakada G., Giavri I., Kostopoulos C., Sfikakis P. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. <i>Lung</i> 2013; 191:483-489.	Uwzględniono w analizie klinicznej
14	Mira-Avendao C.I., Parambil G.J., Yadav R., Valeria A., Xu M., Chapman T.J., Culver A.D. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. <i>Respiratory Medicine</i> 2013; 107:890-896.	Uwzględniono w analizie klinicznej
15	Ando K., Motojima S., Doi T., Nagoka T., Kaneko N., Aoshima M., Takahashi K. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. <i>Respiratory Investigations</i> 2013; 51:69-75.	W analizie zastosowano różne immunosupresenty i stworzono z nich jedną grupę (cyklofosfamid łącznie z takrolimusem był porównany do sterydoterapii)