



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Azathioprinum  
we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż  
określone w ChPL  
oraz  
cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby  
autoimmunizacyjne**

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-8/2016

Data ukończenia: 21 marca 2016 r.

**Wykaz skrótów**

**6-MP** – 6-merkaptopuryna

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**b.d.** – brak danych

**CDAI** –ang. *Crohn's Disease Activity Index* – skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – ang. *confidence interval* – przedział ufności

**CIDP** – ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* - przewlekła zapalna poliredikuloneuropatia demielinizacyjna

**CrI** – ang. *credible interval* - odpowiednik przedziału ufności w analizie Bayesowskiej

**EEG** – badanie elektroencefalograficzne

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

**EP** – ang. *evoked potentials* – potencjały wywołane

**FDA** – ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności

**GKS** – glikokortykosteroidy

**HR** – ang. *hazard ratio* – hazard względny

**IFN $\beta$ -1a** – interferon  $\beta$ -1a

**IFN $\beta$ -1b** – interferon  $\beta$ -1b

**MD** – ang. *mean difference* – średnia różnica

**n** – liczba osób w grupie

**NYHA** – ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

**OR** – ang. *odds ratio* – iloraz szans

**p** – poziom istotności statystycznej

**p.c.** – powierzchnia ciała

**PF** – ang. *pemphigus foliaceus* – pęcherzyca liściasta

**PV** –ang. *pemphigus vulgaris* – pęcherzyca zwykła

**RCT** - randomizowane badanie z próbą kontrolną

**RR** – ang. *relative risk*– ryzyko względne

**RRSM** – ang. *relapsing-remitting SM* – postać remitująco-nawracająca SM

**RTC** – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

**r.ż.** – rok życia

**SLE** – ang. *systemic lupus erythematosus* – toczeń rumieniowaty układowy

**SM** – łac. *sclerosis multiplex* – stwardnienie rozsiane

**UVA** – ang. *ultraviolet* – promieniowanie ultrafioletowe

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	5
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	8
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	10
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>22</b>
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>22</b>
6.1. Analiza skuteczności klinicznej .....	22
6.1.1. Opis metodyki.....	22
6.1.2. Przeglądy systematyczne.....	23
6.1.2.1. Pęcherzyca zwykła .....	25
6.1.2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna .....	28
6.1.2.3. Stwardnienie rozsiane .....	31
6.1.2.4. Bielactwo .....	33
6.1.2.5. Toczeń rumieniowaty układowy.....	35
6.1.2.6. Poliradikuloneuropatia .....	40
6.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	42
<b>7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów .....</b>	<b>45</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	45
7.2. Wydatki NFZ na finansowanie ocenianych technologii w Polsce .....	48
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>51</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>54</b>
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	54
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	54
9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	59
9.4. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji .....	59
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>66</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-03-11  
PLA.4600.167.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki wymienione w załączniku do pisma zlecającego PLA.4600.167.2016.1.ISU, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zawierające substancję czynną: azathioprinum oraz cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych zgodnych ze zleceniem

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azathioprinum oraz produkty lecznicze zawierające substancję czynną cyclophosphamidum, 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 11.03.2016 r. znak PLA.4600.167.2016.1.ISU.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Azathioprinum			
Azathioprine VIS, tabletki, 50 mg	50 szt. (1 stoik po 50 szt.)	5909990232819	VIS - Zakłady Chemiczne Farmaceutyczne Sp. z o.o., Polska
Azathioprine VIS, tabletki, 50 mg	30 szt. (1 stoik po 30 szt.)	5909990232826	VIS - Zakłady Chemiczne Farmaceutyczne Sp. z o.o., Polska
Imuran, tabletki powlekane, 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	Aspen Pharma Trading Limited, Irlandia
Cyclophosphamidum			
Endoxan, tabletki drażowane 50 mg	50szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	Baxter Polska Sp. z o. o., Polska

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia otrzymanego pismem PLA.4600.167.2016.1.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Azathioprinum	doustna	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
2.	Cyclophosphamidum	doustna	choroby autoimmunizacyjne

## 2. Problem decyzyjny

Dnia 11.03.2016 r. pismem znak PLA.4600.167.2016.1.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), w zakresie leków wymienionych w załączniku do przedmiotowego pisma (niniejsze opracowanie dotyczy oceny substancji czynnych: azathioprinum we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz cyclophosphamidum we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Jednocześnie na podstawie art. 31n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Minister Zdrowia zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Z uwagi na fakt, że ww substancje we wnioskowanych wskazaniach były przedmiotem oceny Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-36/2013, poprzez: przeprowadzenie ponownego przeglądu systematycznego dowodów naukowych, wyszukiwanie rekomendacji klinicznych, uwzględnienie opinii konsultantów krajowych oraz przedstawienie wpływu refundacji przedmiotowych substancji na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

### 2.1. Problem zdrowotny

Autoimmunizacja to odpowiedź immunologiczna przeciwko własnemu antygenowi lub antygenom. Choroba autoimmunizacyjna to uszkodzenie tkanek bądź zaburzenie czynności fizjologicznej wskutek odpowiedzi autoimmunologicznej. [Senatorski 2009]

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu. [Gutkowski 2008]

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

**Choroby autoimmunizacyjne narządowo-swoiste** - dotyczą zwykle pojedynczego narządu, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom w obrębie tego narządu (najczęściej jest to gruczoł endokryny). Obiektami antygenowymi reakcji autoimmunizacyjnych mogą być cząsteczki powierzchniowe żywych komórek (w szczególności receptory hormonów) lub cząstki wewnątrzkomórkowe, zwłaszcza enzymy wewnątrzkomórkowe.

**Układowe choroby autoimmunizacyjne** – zaburzenia układowe dotyczą wielu narządów i zwykle są związane z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko własnemu cząsteczkom szeroko rozmieszczanym w obrębie całego organizmu, a w szczególności z cząsteczkami wewnątrzkomórkowymi zaangażowanymi w transkrypcję i translację kodu genetycznego.

Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji. Uważa się, że wiele głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności, dotyczących ludzi w wieku produkcyjnym, to choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należą do nich stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów

i cukrzyca insulinozależna. Choroby autoimmunizacyjne rzadko występują w dzieciństwie z wyjątkiem cukrzycy insulinozależnej u dzieci.

Choroby autoimmunizacyjne częściej występują u kobiet, w niektórych przypadkach nawet ośmiokrotnie częściej. Wyjątkiem jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obserwuje się tendencję wzrostową częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych wraz ze wzrostem szerokości geograficznej i prawdopodobnie wraz ze wzrostem uprzemysłowienia.

Odpowiedzi autoimmunologiczne są bardzo podobne do odpowiedzi immunologicznych na obce antygeny. Oba rodzaje odpowiedzi są wywołane przez antygen, angażują te same rodzaje komórek i wywołują uszkodzenie tkanek w tych samych mechanizmach efektorowych. Jednak rozwój autoimmunizacji pociąga za sobą niewydolność prawidłowych mechanizmów regulacyjnych.

W wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych decydujące są interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Sposoby leczenia chorób autoimmunizacyjnych są obecnie niesatysfakcjonujące. Dwie główne strategie polegają albo na supresji odpowiedzi immunologicznej, albo na zastąpieniu czynności uszkodzonego narządu.

Zastąpienie czynności jest najczęściej stosowanym trybem postępowania w endokrynnych chorobach autoimmunizacyjnych, które zwykle objawiają się w okresie nieodwracalnej niewydolności dotkniętego narządu. Zastąpienie funkcji jest leczeniem satysfakcjonującym w takich chorobach jak: niedoczynność tarczycy. Najlepszą opcją leczenia jest supresja odpowiedzi autoimmunizacyjnej, zanim uszkodzenie tkanek będzie nieodwracalne, ale uchwycenie przedklinicznej autoimmunizacji endokryennej stanowi duże wyzwanie.

W wielu chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: SLE, RZS i autoimmunologiczne choroby nerek, immunosupresja może być jedynym sposobem zapobiegania ciężkiej niesprawności lub śmierci. [Senatorski 2009]

Obecnie znanych jest **ponad 70 jednostek chorobowych** o podłożu autoimmunizacyjnym. Szacuje się, że dotyczą one ok. 5% światowej populacji ludności, a prawie 80% pacjentów ze schorzeniami autoimmunologicznymi stanowią kobiety. Obecność autoprzeciwciał niekoniecznie świadczy o istnieniu choroby, gdyż w niektórych przypadkach mogą one być obecne u osób zdrowych lub wyprzedzać – nawet o kilka lat – kliniczne ujawnienie się choroby, np. obecność przeciwciał przeciwjądrowych w toczniu rumieniowatym rozsianym. Obecnie, w przeważającym odsetku dokonano już identyfikacji autoantygenów, przeciwko którym kierowana jest odpowiedź immunologiczna, ale mimo to nieustannie definiowane są kolejne autoantygeny stanowiące cele ataku własnego układu immunologicznego.

W świetle współczesnej wiedzy wydaje się, że choroby autoimmunizacyjne są wynikiem wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami wywołującymi, autoantygenami, predyspozycją genetyczną, zaburzeniem procesu tolerancji antygenów własnych i mechanizmów apoptozy.

Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym obejmują wiele układów. Do najczęściej występujących należą:

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,

- 
- zespół Guillaina-Barrego,
  - miastenia,
  - zespół Goodpasture'a,
  - twardzina układowa,
  - zapalenie skórno-mięśniowe,
  - pęcherzyca zwykła,
  - bielactwo,
  - toczeń rumieniowaty układowy,
  - zespół Sjögrena [Gutkowski 2008].

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę **tylko te najczęściej występujące schorzenia** (wymienione powyżej).

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-434-36/2013



### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

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

Tabela 2. Oceniane interwencje

Substancja	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
azatiopryna	L 04AX 01	Leki immunosupresyjne – inne	Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne 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 AA01	Cytostatyki. Leki alkilujące. Analog iperytu azotowego	Działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja 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.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych produktów leczniczych. Zmiany w odniesieniu do poprzednich ocen prowadzonych w Agencji dotyczą modyfikacji brzmienia dotychczas zarejestrowanego wskazania.

Tabela 3. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych

<b>Azathioprine VIS (azatiopryna)</b>	<p>Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).</p> <p><u>W chorobach o podłożu autoimmunologicznym.</u></p> <p>takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby;</p> <p>azatioprynę stosuje się, gdy:</p> <p>a) choroby te są odporne na kortykosteroidy,</p> <p>b) kortykosteroidy są przeciwwskazane,</p> <p>lub</p> <p>c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.</p> <p>U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p><u>Po przeszczepieniu narządów</u></p> <p>takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.</p>
<b>Imuran (azatiopryna)</b>	<p>Imuran jest antymetabolitem o właściwościach immunosupresyjnych. Stosowany jest w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle glikokortykosteroidami) lub procedurami immunosupresyjnymi. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia. Podawany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami często umożliwia zmniejszenie dawek tych leków, ograniczając w ten sposób toksyczność związaną ze stosowaniem ich długotrwale i w dużych dawkach.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Imuran w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami immunosupresyjnymi oraz zabiegami, wskazane jest w celu poprawienia przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak nerki, serce i wątroba, oraz zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów u pacjentów po przeszczepieniu nerek.</p> <p>Imuran stosowany w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami</p>



	<p>oraz procedurami, wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwił zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów,</li> <li>▪ toczeń rumieniowaty układowy,</li> <li>▪ zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe,</li> <li>▪ autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby,</li> <li>▪ pęcherzycę zwykłą,</li> <li>▪ guzkowe zapalenie tętnic,</li> <li>▪ autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną,</li> <li>▪ przewlekłą samoistną plamicę małopłytkową oporną na leczenie.</li> </ul>
<b>Endoxan (cyklofosfamid)</b>	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p> <p><u>Białaczki</u> Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.</p> <p><u>Chłoniaki złośliwe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.</li> </ul> <p><u>Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rak jajnika,</li> <li>▪ rak piersi,</li> <li>▪ drobnokomórkowy rak płuc,</li> <li>▪ neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),</li> <li>▪ mięsak Ewinga,</li> <li>▪ mięśniakomięsak prążkowy u dzieci,</li> <li>▪ kostniakomięsak,</li> <li>▪ ziarniak Wegenera.</li> </ul> <p><u>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</u> Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężka anemia aplastyczna,</li> <li>▪ ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,</li> <li>▪ przewlekła białaczka szpikowa.</li> </ul>

### **Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:**

Dokument	Przedmiot oceny	Treść stanowiska	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, <b>azatiopryna</b> , budezonid, cholekalcyferol, <b>cyklofosfamid</b> , nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819</li> <li>• Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826</li> <li>• Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211</li> <li>• Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810</li> </ul> <p><u>we wskazaniu:</u> Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</p>	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną <b>azathioprinum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.	Stosowanie <b>azatiopryny</b> w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Stosowanie azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego jej finansowania.
Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, <b>azatiopryna</b> , budezonid, cholekalcyferol, <b>cyklofosfamid</b> , nitrendypina, ryzedronian	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814</li> </ul> <p><u>we wskazaniu:</u> Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza</p>	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną <b>cyclophosphamidum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i amyloidozy.	<b>Cyklofosfamid</b> jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza pow. kłanych amyloidozą oraz w układowych chorobach tkanki łącznej. Stosowanie cyklofosfamidu jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego finansowania.

sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL			
---	--	--	--

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne stosowane w poszczególnych rozpoznaniach zamieszczono w tabeli opisującej rekomendacje kliniczne w Rozdziale 4.

#### 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 6.03.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu we wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych w raporcie AOTM-OT-434-36/2013.

Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach internetowych:

- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)

Wykorzystano słowa kluczowe: azathioprinum, azathioprine, cyclophosphamidum, cyclophosphamide z datą odcięcia 2013 r.(włącznie), tj. datą zakończenia pracy nad poprzednim raportem Agencji - AOTM-OT-434-36/2013.

Odnaleziono jeden dokument, opisujący leczenie miastonii wydany przez American Association of Neuroscience Nurses w 2013 r.

Ponadto w toku wyszukiwania przeglądów systematycznych analityk zidentyfikował opracowanie opisujące metody leczenia twardziny układowej – *Young 2015*, informacje z tej publikacji również zamieszczono w poniższej tabeli.

Pozostałe informacje zamieszczone w poniższej tabeli pochodzą z poprzedniego raportu Agencji - AOTM-OT-434-36/2013.

**Tabela 4. Zastosowanie azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym w świetle podręczników medycznych, wytycznych klinicznych [AOTM-OT-434-36/2013].**

Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
<b>Zapalenie tarczycy typu Hashimoto</b>	Nie ma leczenia przyczynowego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Stosowanie GSK lub leków immunosupresyjnych jest nieskuteczne. U osób z niedoczynnością tarczycy obowiązuje leczenie substytucyjne L-T4.	[Lewiński 2013]
<b>Choroba Gravesa-Basedowa</b>	Nie ma leczenia przyczynowego, lecz się objawy: nadczynność tarczycy i orbitopatię. Stosuje się: 1.β-blokery 2.leki przeciwarczycowe (tiamazol) – hamują wytwarzanie hormonów tarczycowych i mają działanie immunosupresyjne - ↓stężenie przeciwciał anty TSHR 3.leczenie jodem promieniotwórczym 4.leczenie operacyjne	[Jarzab 2013]
<b>Cukrzyca typu 1</b>	1. Edukacja terapeutyczna 2. Leczenie dietetyczne 3. Wysiłek fizyczny 4. Leczenie farmakologiczne: insulinoterapia 5. Zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej) 6. Leczenie powikłań cukrzycy.	[Sieradzki 2013]

Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
	<p>Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chorzy na cukrzycę typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana.</li> <li>– Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Warunkiem skutecznego leczenia jest prawidłowo prowadzona edukacja, umożliwiająca choremu samodzielną modyfikację dawek insuliny na podstawie systematycznie prowadzonej samokontroli stężenia glukozy we krwi za pomocą glukometru.</li> <li>– Przy nawracających incydentach hipoglikemii „ciężkiego” stopnia lub dużych dobowych wahaniami stężenia glukozy we krwi zachodzą wskazania do zastosowania systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM).</li> </ul>	[PTD_2011]
<b>Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Substytucja glikokortykosteroidowa: hydrokortyzon</li> <li>2. Substytucja mineralokortykosteroidowa: fludrokortyzon</li> <li>3. Substytucja androgenowa: dehydroepiandrosteron</li> </ol>	[Kasperlik-Załużka 2013]
<b>Autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka</b>	Polega na suplementacji witaminy B12 w razie niedokrwistości. <b>Leczenie immunosupresyjne nie jest skuteczne.</b>	[Marlicz 2013]
<b>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW)</b>	<b>Glikokortykosterydy same lub z AZA</b> Prednizolon, prednizon Budezonid Przeszczepienie wątroby.	<b>azatiopryna</b> [Juszczak 2013_AZW]
<b>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) u dzieci</b>	<p><u>Standardowy sposób leczenia</u></p> <p>W większości przypadków w chwili rozpoznania AZW włącza się leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Encorton w dawce 2 mg/kg max 60 mg/d, w dwóch dawkach dobowych w stosunku 2: 1;</li> <li>– <b>AZA</b> 1–2 mg/kg w jednej lub 2 dawkach dobowych.</li> </ul> <p>Po 10–14 dniach leczenia wskazane jest skontrolowanie morfologii krwi (ocena mielotoksyczności azatiopryny) i aktywności ALAT (ocena skuteczności terapii).</p> <p>Leczenie takie prowadzi się przez okres 4–6 tygodni po czym rozpoczyna się redukcję dawki encortonu o 5 mg co tydzień obniżając naprzemiennie dawkę wieczorną i ranną, do osiągnięcia dawki dobowej 5–15 mg (rano); ilość encortonu zależy od wagi i wieku pacjenta. Jeżeli aktywność ALAT jest prawidłowa takie podawanie leku utrzymujemy przez 3 kolejne miesiące. Następnie o ile nie doszło do zaostrzenia choroby można zredukować glikokortykosterydy i podawać je co drugi dzień.</p> <p>Jeżeli nie występują zaburzenia w obrazie krwi a aktywność ALAT jest prawidłowa to nie ma potrzeby modyfikowania początkowej dawki AZA.</p>	<b>azatiopryna</b> [AZW_dzieci_CZD]
<b>Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AZT)</b>	<p>Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących leczenia tej jednostki chorobowej w populacji dzieci.</p> <p>Odnaleziono artykuł poglądowy dotyczący pacjentów dorosłych, w którym wspomina się o występowaniu tej jednostki chorobowej u dzieci („choroba występuje najczęściej u osób starszych, ze średnią wieku ok. 55 lat, choć w ostatnich latach opisywane są przypadki rozpoznania choroby u osób młodszych, nawet u dzieci.”). Jako podstawowe leczenie wskazywana jest steroidoterapia i podawanie prednizolonu.</p>	[AZT_2007]
<b>Pierwotna marskość żółciowa wątroby (PMŻW)</b>	<p>Leczenie farmakologiczne: spowolnienie progresji PMŻW (kwas ursodeoksycholowy), leczenie świądu, leczenie przewlekłego zmęczenia.</p> <p>Przeszczepienie wątroby.</p>	[Juszczak 2013_PMWŻ]
<b>Niedokrwistość złośliwa</b>	Podawanie witaminy B12.	[Podolak-Dawidziak]

Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
(choroba Addisona-Birmera)		2013_Addison]
<b>Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna</b> <b>Niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego</b> <b>Niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu zimnego</b>	Leczenie choroby podstawowej jeśli niedokrwistość ma charakter wtórny. Leczenie farmakologiczne Glikokortykosteroidy (prednizon), inne leki immunosupresyjne w przypadku oporności na GSK ( <b>azatiopryna</b> , <b>cyklofosfamid</b> , winkrystyna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu), przeciwciała monoklonalne, danazol. Leczenie niefarmakologiczne: splenektomia, podawanie immunoglobulin, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.  Leczenie choroby podstawowej, unikanie ekspozycji na zimno, leki immunosupresyjne i cytostatyczne ( <b>cyklofosfamid</b> , chlorambucyl), rytuksymab, plazmafereza.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Podolak-Dawdziak 2013_NHA]
<b>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)</b>	Leczenie farmakologiczne 1. Glikokortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon) 2. Immunoglobuliny dożyłne 3. Leki immunosupresyjne: <b>cyklofosfamid</b> , <b>azatiopryna</b> , cyklosporyna, mykofenolan mofetylu 4. Rytuksymab 5. Agoniści receptora trombopoetyny 6. Inne leki: danazol, dapson, alkaloidy Vinca, leczenie skojarzone ( <b>cyklofosfamid</b> , prednizon, winkrystyna, <b>azatiopryna</b> , etopozyd), alemtuzumab Splenektomia	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Zawilska 2013]
	Immunoglobuliny dożyłne (prednizon w profilaktyce zdarzeń alergicznych i neurologicznych) Terapia sterydami (nie jest zalecana jako stałe leczenie podtrzymujące w przewlekłej ITP powodu znacznych krótko- i długoterminowych skutków ubocznych) Splenektomia	[De Mattia 2010]
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b>	<b>Leczenie farmakologiczne:</b> Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh): metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, związki złota, cyklosporyna, <b>azatiopryna</b> , D-penicylamina. Leki biologiczne antycytokinowe: infliksymab, etanercept, adalimumab, anakinra, tocilizumab. Leki biologiczne nieantycytokinowe: rytuksymab, abatacept. Odnosnie zastosowania <b>cyklofosfamidu</b> w RZS: „Wydaje się że tylko w przypadku bardzo ciężkiego, destrukcyjnego przebiegu RZS, niereagującego na wszystkie LMPCh i leki biologiczne istnieje wskazanie do stosowania CTX [cyklofosfamidu – przypis analityka]. (...) Warto zwrócić uwagę na fakt, że w dwóch badaniach CTX podawany w postaci pulsów dożylnych samodzielnie bez dodatku glikokortykosteroidów nie potwierdził swojej skuteczności.” [Trefler 2007] Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) Glikokortykosteroidy.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid (wyjątkowo)</b> [Tlustochowicz 2008, Trefler 2007, Filipowicz-Sosnowska 2013]
	Zalecenia polskie (Głuszko 2012) są oparte na wytycznych EULAR i w znacznym stopniu z nimi zgodne. Wskazuje się w nich następujące główne zasady terapii: 1. Leczenie syntetycznymi DMARD należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo małej	[Głuszko 2012, AOTM-OT-431-21/2013]

Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
	<p>aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka pacjentów.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji u każdego pacjenta, choć alternatywę może stanowić mała aktywność choroby, zwłaszcza u pacjentów z długotrwałym RZS. Leczenie powinno być intensyfikowane lub zmieniane na podstawie ścisłej kontroli aktywności choroby, podczas częstych wizyt kontrolnych.</li> <li>Metotreksat w dawce 20–30 mg, zależnej od skuteczności i tolerancji, powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS. Metotreksat jest uważany za lek podstawowy w leczeniu RZS, zarówno ze względu na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do zwiększania skuteczności biologicznych DMARD stosowanych w leczeniu skojarzonym, a także z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie</li> <li>Jeżeli wystąpią przeciwwskazania do stosowania MTX, jego nieskuteczność lub nietolerancja, jako DMARD pierwszego wyboru należy rozważyć leflunomid, sulfasalazynę (SSZ) lub sole złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych. Leki przeciwmalaryczne mogą mieć pewną wartość u pacjentów z bardzo niewielkim nasileniem choroby, jak również u osób, u których występują przeciwwskazania do stosowania innych DMARD.</li> <li>U chorych dotychczas nieleczonych DMARD, niezależnie od stosowania GKS, można preferować monoterapię syntetycznym DMARD, a nie terapię skojarzoną tymi lekami.</li> <li>GI kortykosteroidy dodane w małej lub średniej dawce do monoterapii syntetycznym DMARD (albo do terapii skojarzonej syntetycznymi DMARD) przynoszą korzystne efekty modyfikujące chorobę. Zaobserwowano skuteczność dodania GKS w dawkach &lt; 10 mg/dobę do DMARD. Alternatywnie można rozważyć większe dawki GKS w krótkich odstępach czasu. Stosując GKS, należy rozważyć ich liczne działania niepożądane.</li> <li>Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego DMARD, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autoanticiał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego DMARD, jeśli te czynniki nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego DMARD na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne DMARD.</li> <li>U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi DMARD w połączeniu z GKS albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym DMARD. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor – TNF) powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym DMARD, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii</li> <li>Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab.</li> <li>W przypadku opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych albo uprzednio wymienionych syntetycznych DMARD można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii bądź w skojarzeniu z niektórymi wyżej wymienionymi lekami. Należy jednak pamiętać o ich toksyczności.</li> <li>Intensywne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u każdego chorego, a szczególnie u chorych, u których występują czynniki złej prognozy.</li> <li>W wyborze terapii powinno się brać pod uwagę nie tylko aktywność choroby, ale także takie czynniki, jak progresja zmian strukturalnych, choroby towarzyszące i bezpieczeństwo leczenia.</li> </ol> <p>W zaleceniach tych podano optymalne dawkowanie aurotiojabłczanu sodu: początkowo 10 mg/7d, następnie 25 mg/7d do 50 mg/7d, do łącznej dawki 1 g</p>	
<b>Stwardnienie rozsiane (SM)</b>	<p>Leczenie obejmuje:</p> <p>Leczenie objawowe – baklofen, tizanidyna, diazepam, klonazepam, tetrazepam, dantrolen, toksyna botulinowa, kanabinoidy, leczenie inwazyjne spastyczności, leczenie p/bólowe, p/padaczkowe, p/depresyjne, leczenie zaburzeń pęcherza moczowego, zaparc, zaburzeń seksualnych</p> <p>Leczenie rzutów choroby: GKS: metyloprednizolon, prednizon; leczenie immunomodulujące: interferon β i octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, leki immunosupresyjne: mitoksantron, <b>cyklofosfamid</b>, metotreksat, <b>azatiopryna</b>.</p> <p>Leki I linii w leczeniu immunomodulującym: interferon beta-1a i 1b, naturalny interferon beta-1b, octan glatirameru.</p> <p>Leki II linii w leczeniu immunomodulującym: natalizumab, fingolimod.</p> <p>Leki III linii w leczeniu immunomodulującym: mitoksantron.</p>	<p><b>cyklofosfamid, azatiopryna.</b> [Członkowska 2013]</p> <p>[Bartos k-Psujek 2012]</p>

Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
<b>Zespół Guillaina-Barrego (ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna) GBS</b>	Plazmafereza Immunoglobuliny dożylnie Nie zaleca się stosowania GKS.	[Zwolińska 2013_GB]
<b>Miastenia</b>	Zalecenia ogólne: leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń, unikanie nadmiernego wysiłku, przeciwwskazane jest przyjmowanie niektórych leków takich jak np.: blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, antybiotyków, stabilizujących błonę komórkową; ostrożność w zalecaniu szczepień. Leczenie swoiste: inhibitory cholinesterazy (np. pirydostygmina), leczenie immunosupresyjne: <b>AZA</b> , prednizon, <b>cyklofosfamid</b> , cyklosporynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Zwolińska 2013_MG]
	Leczenie młodzieńczej postaci miastenii: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan, cyklofosfamid Stosowane w miastenii leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu, takrolimus, metotreksat, rytuksymab. Leki te blokują produkcję limfocytów.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [AAAN_2013]
	W odnalezionej rekomendacji po ustaleniu diagnozy należy rozpocząć leczenie inh bitorem cholinesterazy (np. pirydostygmina). U pacjentów z grasiczakiem należy usunąć grasiczak. U pacjentów z uogólnioną postacią miastenii i dodatkimi przeciwciałami AChR i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie pirydostygmina należy rozważyć wycięcie grasicy, najlepiej w ciągu 1 roku od zachorowania. Leki immunosupresyjne należy rozważyć u wszystkich chorych z objawami progresywnej miastenii. Z leków immunosupresyjnych zalecany jest prednizon i <b>AZA</b> . U pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u pacjentów nietolerujących tego leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.	Skeie,G.O.A. (2010): Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology, 17:893-902.
<b>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</b>	<b>Leczenie farmakologiczne (w zależności od ciężkości rzutu i umiejscowienia zmian):</b> Aminosalicylany (5-ASA, mesalazyna, olsalazyna); Glikokortykosteroidy, kortykosterydy Antybiotyki Infliksymab AZA, 6-MP Leczenie chirurgiczne: ok. 20% pacjentów	<b>azatiopryna</b> [Bartn k 2007]
<b>Choroba Leśniowskiego-Crohna</b>	<b>Leczenie farmakologiczne</b> Budezonid Sterydy (w dawce odpowiadającej 0,75-1 mg/kg mc prednizonu) Leki immunosupresyjne tiopurynami: AZA, 6-MP Leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab) MTX 5-ASA Leczenie chirurgiczne: postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań.	<b>azatiopryna</b> [Bartn k 2007, Bartnik 2012]
<b>Choroba Goodpasture'a</b>	W ostrym okresie zwykle konieczne jest wspomaganie oddychania i wykonywanie hemodializ. Podstawą leczenia są plazmaferezy w skojarzeniu z <b>GKS</b> (np. <b>prednizon</b> lub metyloprednizolon) i <b>cyklofosfamidem</b> , ew. pulsus metyloprednizonu, jeśli plazmafereza nie jest dostępna.	<b>cyklofosfamid</b> [Musiał 2013 a]
<b>Twardzina układowa</b>	<b>Cyklofosfamid</b> może być używany jako indukcja terapii u pacjentów z postępującą twardziną układową przebiegającą z śródmiąższową chorobą płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD). U pacjentów, którzy osiągnęli stabilizację choroby należy rozważyć zmianę cyklofosfamidu na mykofenolan mofetylu lub <b>azatioprynę</b> (w przypadku gdy mykofenolan mofetylu nie jest zatwierdzony do użycia w danym kraju). Autorzy przeglądu podkreślają, że w dalszym ciągu trwa badanie kliniczne <i>Scleroderma Lung Study II</i> , porównujące skuteczność mykofenolanu mofetylu do cyklofosfamidu, u osób z twardziną układową przebiegającą z chorobą śródmiąższową płuc. U pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię cyklofosfamidem wskazane jest	<b>cyklofosfamid, azatiopryna</b> [Young 2015]



Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
	<p>podjęcie następných kroków, które nie są jednak jasno określone. Wstępne dane sugerują, że skuteczne mogą być rytuksymab lub imatyn b, ale stosunek ryzyka do korzyści, należy oznaczyć w dużych kontrolowanych badaniach klinicznych. Jedną z możliwości leczenia pacjentów z postępującą chorobą śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej jest przeszczepienie szp ku kostnego.</p> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> część dowodów naukowych dla cyklofosfamidu pochodzi z badań gdzie był on podawany dożylnie. Ocenianą w raporcie technologią medyczną jest cyklofosfamid podawany doustnie w formie tabletek drażowanych.</p> <p>Nie ma leczenia przyczynowego ani leków skutecznie hamujących lub opóźniających postęp choroby.</p> <p><u>Leczenie narządowośwoiste</u></p> <p>W przypadku śródmiąższowej choroby płuc <b>cyklofosfamid</b> co 30 dni przez 6 m-cy, później w zależności od odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku zmian wielostawowych <b>metotreksat</b>, początkowo <b>glikokortykosteroidy</b> (GKS).</p> <p>W przypadku zapalenia mięśni o niewielkim lub średnim nasileniu leczenie rozpoczyna się <b>azatiopryną</b> lub <b>metotreksatem</b> w połączeniu z GKS.</p> <p>Nie należy stosować cyklosporyny.</p> <p>Kowal-Bielecka O. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia <b>cyklofosfamid, metotreksat, azatioprynę</b>.</p>	<p><b>cyklofosfamid, azatiopryna</b> [Kowal-Bielecka 2010, Sierakowski 2013 a]</p>
	<p>Rekomendacja EULAR</p> <p><b>Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu twardziny układowej</b></p> <p>Dwa badania z randomizacją wykazały, że <b>metotreksat</b> poprawia wskaźnik zmian skórnych we wczesnym postaci uogólnionej. Nie stwierdzono pozytywnych efektów w stosunku do innych manifestacji narządowych. W leczeniu zmian skórnych u chorych z wczesną postacią uogólnioną można brać pod uwagę <b>metotreksat</b>.</p> <p><b>Twardzinowy przełom nerkowy</b></p> <p>1. Choć nie ma badań z randomizacją dotyczących tego zagadnienia, eksperci są przekonani, że w leczeniu twardzinowego przełomu nerkowego powinno się stosować inhibitory konwertazy angiotensyny.</p> <p>2. Cztery badania retrospektywne sugerują, że stosowanie glikokortykosteroidów jest związane z większym ryzykiem wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego. Pacjenci leczeni glikokortykosteroidami wymagają dokładnego monitorowania ciśnienia tętniczego i czynności nerek.</p> <p><b>Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej</b></p> <p>Ze względu na wyniki 2 wysokiej jakości badań z randomizacją i pomimo znanej toksyczności <b>cyklofosfamidu</b>, należy brać ten lek pod uwagę w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej.</p>	<p><b>cyklofosfamid</b> [Kowal-Bielecka 2009]</p>
<b>Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)</b>	<p>1. Leczenie farmakologiczne: kwas ursodeoksycholowy, kortykosteroidy, antybiotykoterapia</p> <p>2. Leczenie endoskopowe</p> <p>3. Leczenie operacyjne</p> <p>4. Przeszczepienie wątroby.</p>	[Milkiewicz 2013]
<b>Zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe</b>	<p><b>Leczenie farmakologiczne:</b> gl kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon).</p> <p>W skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować: metotreksat, <b>azatioprynę</b>, cyklosporynę, <b>cyklofosfamid</b>, mykofenolan mofetylu, hydroksychlorochinę, immunoglobulinę ludzką, inne leki: np. rytuksymab, takrolimus, leki anty-TNF.</p>	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Chwalińska-Sadowska 2013]
<b>Pęcherzyca zwykła</b>	<p>Podstawą leczenia jest stosowanie kortykosteroidów (prednizon) w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi: głównie <b>cyklofosfamidem</b>, małymi dawkami metotreksatu, <b>AZA</b>.</p> <p>U pacjentów z licznymi powikłaniami można stosować dożylnie immunoglobuliny, cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu.</p> <p>Można jako leczenie eksperymentalne zastosować takrolimus.</p>	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Jabłońska_PZWL]

Schorzenie	Leczenie/Wytyczne	Przedmiotowe leki Źródło w raporcie AOTM-OT-434-36/2013
<b>Bielactwo nabyte</b>	Nie ma dotychczas całkowicie skutecznego leczenia przyczynowego. Żaden z przedmiotowych leków nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna.	[Jabłońska_PZWL]
<b>Toczeń rumieniowaty układowy</b>	Wyróżnia się leczenie indukujące i podtrzymujące. Glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) Po uzyskaniu poprawy rozpoczyna się jednoczesne leczenie cyklofosfamidem, który po uzyskaniu remisji można zastąpić <b>azatiopryną</b> , cyklosporyną, mykofenolanem mofetylu. W fazie eksperymentu pozostają próby przeszczepiania komórek macierzystych lub komórek mezenchymalnych czy podawania belimumabu. W leczeniu zmian skórnych stosuje się miejscowo maści i kremy zawierające glikokortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus), leki przeciwmalaryczne (chlorochina, mepakryna), metotreksat, retinoidy (np. izotretynoinę), talidomid, dapson, mykofenolan mofetylu, <b>azatropinę</b> , immunoglobuliny i leki biologiczne (np. rituksymab).	<b>azatiopryna</b> [Musiał_2013 b]
<b>Zespół Sjögrena</b>	Leczenie pierwotnego zespołu: ochrona narządu wzroku, cyklosporyna w kroplach, preparaty „sztucznej śliny” i bezcukrowe gumy do żucia, pilokarpina/acetylocysteina (u chorych z zachowaną resztkową funkcją ślinianek), elektrostymulacja w jamie ustnej, hydroksychlorochina lub chlorochina, w pozagruzołowych manifestacjach glikokortykosteroidy, <b>leki immunosupresyjne</b> oraz, zwłaszcza w opornych przypadkach, rytuksymab. We wtórnym zespole Sjögrena podstawowe znaczenie ma leczenie jednostki podstawowej.  Puszczewicz M. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia prednizon, chlorochinę, <b>azatioprynę</b> , <b>cyklofosfamid</b> , metotreksat.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Puszczewicz 2010 a, Zimmermann-Górska 2013]

Schorzenie	Leczenie	Przedmiotowe leki/Źródło
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)</b>	<b>Postać lekka:</b> NLPZ, glikokortykosteroidy dostawowo, jeśli nie uzyskuje się poprawy LMPCh tak jak w postaci umiarkowanej lub ciężkiej. <b>Postać umiarkowana lub ciężka:</b> LMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat, cyklosporyna), leki biologiczne (etanercept, infliksymab, adalimumab). Leczenie postaci osiowej z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych: NLPZ, jeśli przez 3 m-ce nie ma odpowiedzi na oddzielnie stosowane dwa leki z tej grupy wprowadza się lek z grupy inhibitorów TNF-α. Leczenie postaci z zajęciem stawów obwodowych: NLPZ, jeśli nie ma odpowiedzi podaje się LMPCh : sulfasalazynę, metotreksat, cyklosporynę. Jeśli jest ono nieskuteczne podaje się leki biologiczne: infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab. Leczenie postaci z rozległymi zmianami skórnymi: leczenie dermatologiczne, retinoidy, psoraleny, fototerapię.	[Przepiera-Będzak 2010 a, Zimmermann-Górska 2013 a]
<b>Reaktywne zapalenie stawów (zespół Reitera, zespół Fiessingera i Leroya)</b>	Zapalenie stawów i przyczepów ścięgniętych Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Glikokortykosteroidy ( <b>GKS prednizon</b> ). Leki modyfikujące przebieg choroby – w przypadku nieskuteczności NLPZ i GKS: <b>sulfasalazyna, metotreksat, azatiopryna, sole złota</b> Leki biologiczne (anty TNF-α: infliksymab, etanercept)	<b>azatiopryna</b> [Kwiatkowska 2013]

<b>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LMPCh .</li> <li>„W terapii stosuje się LMPCh , m.in. metotreksat, cyklosporynę, sulfasalazynę, chlorochinę, <b>cyklofosfamid czy azatioprynę.</b>”</li> <li>2. Glikokortykosteroidy.</li> <li>3. Dożylnie wlewy immunoglobulin (postać uogólniona).</li> <li>4. Terapia biologiczna.</li> </ol> <p>Cyklofosfamidu w leczeniu MIZS nie wymienia Romnicka et al.</p> <p>Smolewska E. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku wymienia: glikokortykosterydy (prednizon), metotreksat (w monoterapii lub skojarzeniach), <b>sulfasalazynę.</b></p>	<b>cyklofosfamid (1 publikacja), azatiopryna</b> [Romicka 2010, Rutkowska-Sak 2009, Smolewska 2010]
<b>Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa (ZZSK)</b>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).</li> <li>2. Leki p/bólowe</li> <li>3. Glikokortykosteroidy (ostre zapalenie tęczówki, dostawowo).</li> <li>4. LMPCh – Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu i sulfasalazyny w postaci osiowej. Sulfasalazynę można zapobiegać nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka w przebiegu ZZSK.</li> <li>5. Leki biologiczne.</li> </ol> <p>Przepiera-Będzak H et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia sulfasalazynę.</p>	[Przepiera-Będzak 2010 b, Wiland 2008, Zimmermann-Górska 2013 b]
<b>Spondyloartropatie w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit</b>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paracetamol, tramadol.</li> <li>2. Sulfasalazyna.</li> <li>3. Glikokortykosteroidy.</li> <li>4. Leki anty-TNF.</li> </ol> <p>Przepiera-Będzak H et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia sulfasalazynę. <b>Podkreśla, że brak jest miarodajnych wyników badań dotyczących metotreksatu i azatiopryny oraz że brak jest skuteczności leczenia sulfasalazyną w postaci z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa.</b></p>	<b>Brak udowodnionej skuteczności dla azatiopryny.</b> [Przepiera-Będzak 2010 c, Zimmermann-Górska 2013 c]
<b>Młodzieńczy toczeń rumieniowaty uogólniony</b>	<p>W aktywnym okresie glikokortykosteroidy podawane metodą pulsacyjną.</p> <p>W ciężkich postaciach z zajęciem nerek lub/i ośrodkowego układu nerwowego należy dołączyć <b>cyklofosfamid</b> we wlewach dożylnych.</p> <p>W toczeniu o umiarkowanej aktywności podaje się glikokortykosteroidy, a jeśli nie nastąpi poprawa należy zastosować cyklosporynę lub metotreksat.</p> <p>W przypadkach z dominującymi zmianami skórnymi oprócz glikokortykosteroidów podaje się hydroksychlorochinę, chlorochinę.</p>	<b>cyklofosfamid</b> [Romicka 2009, Tuskiewicz-Misztal 2010]
<b>Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe</b>	<p>W aktywnym okresie glikokortykosteroidy podawane metodą pulsacyjną, pomiędzy kolejnymi podaniami glikokortykosteroidy podawane doustnie.</p> <p>Przy braku poprawy: metotreksat lub cyklosporyna, a w przypadkach zagrażających życiu szczególnie przy powłaniach infekcyjnych wskazane jest stosowanie wlewów z immunoglobulin.</p>	[Romicka 2009 b]
<b>Młodzieńcza twardzina</b>	<p>W okresach postępujących czynnych zmian zapalnych obejmujących również tkankę podskórną wskazane jest włączenie glikokortykosteroidów, a niekiedy również cytostatyków. W łagodniejszych postaciach stosuje się D-penicylamine oraz leki przeciwmalaryczne, leki rozszerzające naczynia.</p>	[Romicka 2009 c]
<p><b>Układowe zapalenia naczyń</b></p> <p>Heterogenna grupa chorób, w których różne postaci leukocytów naciekają ścianę naczyń i powodują jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych tkanek.</p> <p>Choroby te są stosunkowo rzadkie, a częstość występowania zależy od płci, wieku i rasy: plamica Henocha i Schönleina, choroba Kawasaki występują u dzieci, choroba Takayasu – głównie u młodych kobiet i częściej w krajach azjatyckich, choroba Behçeta głównie w Turcji, a olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic – niemal wyłącznie po 50 r.ż.</p>		

<b>Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (Wegenera)</b>	Leczenie w ostrej fazie (indukcja remisji): <b>cyklofosfamid</b> , glikokortykosteroidy (GKS; prednizon lub inny w równoważnej dawce; w ciężkich przypadkach metyloprednizon), plazmafereza. Postać ograniczona i wczesna układowa: metotreksat łącznie z GKS. Postać oporna na leczenie: immunoglobuliny, rytuksymab, infliksymab, mykofenolan mofetylu, globulina antytymocytowa. Schyłkowa niewydolność nerek: leczenie nerkozastępcze. Leczenie podtrzymujące: <b>azatiopryna</b> , metotreksat lub leflunomid. GKS w stopniowo zmniejszanej dawce.	<b>cyklofosfamid, azatiopryna</b> [Musiał 2013 c]
<b>Mikroskopowe zapalenie naczyń</b>	Stosuje się takie samo leczenie, jak w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera).	<b>cyklofosfamid, azatiopryna</b> [Musiał 2013 d]
<b>Eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss)</b>	Stosowanie gl kortykosteroidów w monoterapii (w postaciach łagodniejszych) lub w skojarzeniu z <b>cyklofosfamidem</b> (w postaciach ciężkich) wg takich samych zasad jak w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera).	<b>cyklofosfamid</b> [Musiał 2013 e]
<b>Choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawowej (choroba Goodpasture'a)</b>	W ostrym okresie zwykle konieczne jest wspomaganie oddychania i wykonywanie hemodializ. Podstawą leczenia są plazmaferesy w skojarzeniu z <b>glikokortykosteroidami</b> (prednizon, metyloprednizon) i <b>cyklofosfamidem</b> , ewentualnie pulsy metyloprednizonu, jeśli plazmafereza nie jest dostępna.	<b>cyklofosfamid</b> [Musiał 2013 f]
<b>Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry (zapalenie małych naczyń skóry)</b>	Utrzymywanie zajętej okolicy w ciepłe, unikanie zimna i promieniowania słonecznego i ograniczanie aktywności fizycznej – takie postępowanie często wystarcza. <b>Leczenie farmakologiczne:</b> Dolegliwości ze strony zmian skórnych lub bólu stawów – leki przeciwhistaminowe, NLPZ. Przewlekające się, rozległe, bolesne zmiany skórne lub utrzymujące się dolegliwości stawowe – kolchicyna lub/i dapson. Ciężkie zmiany skórne – glikokortykosteroidy. W razie nieskuteczności leczenia – azatiopryna.	<b>azatiopryna</b> [Musiał 2013 g]
<b>Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha i Schönleina)</b>	<b>Leczenie farmakologiczne:</b> <b>Glikokortykosteroidy</b> , dapson. W cięższych przypadkach: <b>glikokortykosteroidy</b> i leki immunosupresyjne ( <b>azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu</b> ), plazmaferezę lub immunoglobuliny.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Musiał 2013 h]
<b>Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementem (zapalenie naczyń związane z anty-C1q)</b>	<b>Leczenie w zależności od ciężkości choroby:</b> leki przeciwhistaminowe, NLPZ, <b>glikokortykosteroidy</b> , dapson, kolchicynę, hydroksychlorochinę. Niekiedy stosuje się leki immunosupresyjne: <b>metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid</b> .	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Musiał 2013 i]
<b>Zapalenie naczyń związane z krieglobulinemią</b>	Leczenie choroby podstawowej. W postaci samoistnej leczenie jak w innych zapaleniach małych naczyń.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Musiał 2013 j]

<b>Guzkowe zapalenie tętnic</b>	Leczenie jak przy ziarniniakowości Wegenera. W postaci związanej z zakażeniem HBV stosuje się początkowo duże dawki glikokortykosteroidów, stopniowo zmniejszane, w połączeniu z plazmaferezą, a następnie leczenie przeciwwirusowe. Intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego.	<b>cyklofosfamid, azatiopryna</b> [Musiał 2013 k]
<b>Choroba Kawasaki</b>	<b>Leczenie farmakologiczne:</b> kwas acetylosalicylowy, immunoglobuliny, metyloprednizolon. U osób, u których powstały tętniaki tętnic wieńcowych leczenie zapobiegające zakrzepicy, niedokrwieniu i zawałowi serca – ASA w małej dawce, czasem z klopidogrelem, heparyną lub doustnym antykoagulantem.	[Musiał 2013 l]
<b>Zapalenie naczyń w chorobie Behçeta</b>	Leczenie zmian skórnych: <b>glikokortykosteroidy (GKS), takrolimus</b> , antybiotyki miejscowo, kolchicyna, dapson, przy ciężkich zmianach IFN- $\alpha$ , <b>metotreksat</b> , talidomid. Przy zajęciu narządów wewnętrznych i zapobieganiu ślepotcie –GKS, IFN- $\alpha$ , <b>azatiopryna</b> , cyklosporyna, <b>cyklofosfamid</b> , infliksymab. Swarowska-Knap J. et al 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia <b>glikokortykosteroid, (prednizon), azatioprynę, cyklofosfamid</b> .	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Swarowska-Knap 2010, Musiał 2013 m]
<b>Zespół antyfosfolipidowy (APS)</b>	1. U chorych z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA) i objawami zakrzepicy żyłnej lub tętniczej – leczenie przeciwzakrzepowe. 2. <b>Glikokortykosteroidy</b> w przypadku chorób tkanki łącznej. 3. Hydroksychlorochina. Ostane L. et al. 2010 w przypadku małopłytkowości w APS wymienia glikokortykosteroidy, wspomina również, że „leczenie immunosupresyjne w zespole antyfosfolipidowym nie jest wskazane, należy je rozważyć u chorych z toczniem rumieniowatym układowym i zespołem antyfosfolipidowym lub w stanach zagrożenia życia”.	[Zimmermann-Górska 2013 d, Ostane L. 2010]
<b>Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią</b>	<b>Leczenie farmakologiczne:</b> <b>Glikokortykosteroidy (GKS)</b> , hydroksychlorochina lub <b>chlorochina</b> . Przy braku poprawy <b>metotreksat</b> lub <b>azatiopryna</b> , rzadziej cyklosporyna lub psolaren w połączeniu z ekspozycją na światło ultrafioletowe A. Kowal K. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia <b>cyklofosfamid, azatioprynę</b> .	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Sierakowski 2013 b, Kowal 2010]
<b>Zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe</b>	<b>Leczenie farmakologiczne:</b> glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon). W skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować: metotreksat, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, hydroksychlorochinę, immunoglobulinę ludzką, inne leki: np. rytuksymab, takrolimus, leki anty-TNF.	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Chwalińska-Sadowska 2013 a]
<b>Mieszana choroba tkanki łącznej i zespoły nakładania</b>	Leczenie w zależności od występujących objawów – leczenie chorób wchodzących w skład mieszanej choroby tkanki łącznej. Puszczewicz M. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia <b>prednizon, cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat</b> .	<b>azatiopryna, cyklofosfamid</b> [Chwalińska-Sadowska 2013 b, Puszczewicz 2010]

<b>Nawracające zapalenie chrząstek</b>	<p>Nie istnieją zalecane schematy postępowania.</p> <p>W przypadku małej aktywności choroby: NLPZ, kolchicina lub dapson.</p> <p>W przypadku dużej aktywności choroby, jej ciężkiego przebiegu gl kortykosteroidy (prednizon).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi preparaty immunosupresyjne: najczęściej metotreksat, w dawce 0,3 mg/kg/tydz, <b>cyklofosfamid, azatiopryna</b>, chlorambucyl, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A.</p> <p>Oporne na tradycyjne leczenie przypadki można leczyć stosując blokery TNF-<math>\alpha</math> (infl ksymba).</p> <p>Maciżek-Chyra B. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia glikokortykosteroidy (prednizon), metotreksat, <b>cyklofosfamid</b>.</p>	<b>cyklofosfamid, azatiopryna</b> [Puszczewicz 2009, Maciżek-Chyra 2010]
<b>Choroba Stilla u dorosłych</b>	<p>Leczenie w ostrej fazie: NLPZ, jeśli nie nastąpi poprawa glikokortykostereoidy.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: przy utrzymywaniu się objawów zapalenia wielostawowego leczenie podobne jak w RZS. Najczęściej metotreksat, w opornych przypadkach inhibitory TNF lub anakinrę. Ostatnio uzyskano częstą remisję po zastosowaniu kanakinumabu.</p> <p>Puszczewicz M. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia glikokortykosterydy, metotreksat.</p>	[Zimmermann-Górska 2013 e, Puszczewicz 2010 c]
<b>Zapalenie błony naczyniowej oka</b>	<p>Gl kortykosteroidy (u dzieci i dorosłych)</p> <p>Metotreksat, <b>azatioprynę</b>, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, <b>cyklofosfamid</b> oraz inhibitory TNF-<math>\alpha</math> (u dorosłych).</p>	<b>azatiopryna, cyklofosfamid.</b> [Smolewska 2010]

## 5. Opinie ekspertów

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja występowała do dwóch konsultantów krajowych z dziedzin: gastroenterologia oraz immunologia kliniczna.

Do dnia przekazania materiałów Radzie Przejrzystości, Agencja nie otrzymała stanowisk eksperckich.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza skuteczności klinicznej

#### 6.1.1. Opis metodyki

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje, jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć niniejsze opracowanie i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie te najczęściej występujące schorzenia (wymienione poniżej, zgodnie z danymi zawartymi w raporcie nr AOTM-OT-434-36/2013).

Zdecydowano się na aktualizację raportu nr AOTM-OT-434-36/2013, który dotyczył m.in. azatiopryny i cyklofosfamidu stosowanych w schorzeniach autoimmunologicznych. W związku z powyższym w dniu 14.03.2016 r. dokonano aktualizacji wyszukiwania przeglądów systematycznych opisanych w powyższym raporcie, za datę odcięcia przyjmując 28.10.2013 r. – dzień ostatniego wyszukiwania w raporcie nr AOTM-OT-434-36/2013 (baza Medline) lub rok 2013 r. (baza Embase i The Cochrane Library). Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdz. 9. Załączniki.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** osoby chore na którąkolwiek z chorób autoimmunizacyjnych wymienionych poniżej:

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (z wyłączeniem autoimmunologicznego przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby dla azatiopryny, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane wg ChPL Imuran i z wyłączeniem autoimmunologicznego przewlekłego zapalenia wątroby, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane wg ChPL Azathioprine VIS),
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna (tylko dla cyklofosfamidu, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane dla azatiopryny wg ChPL Imuran i ChPL Azathioprine VIS),
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenie stawów (z wyłączeniem ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów dla azatiopryny, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane wg ChPL Imuran i ChPL Azathioprine VIS),
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe (tylko dla cyklofosfamidu, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane dla azatiopryny wg ChPL Imuran i ChPL Azathioprine VIS),



- pęcherzyca zwykła (tylko dla cyklofosfamidu, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane dla azatiopryny wg ChPL Imuran i z wyjątkiem pęcherzycy zwyczajnej – piodermy zgorzelinowej, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane wg ChPL Azathioprine VIS),
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy (tylko dla cyklofosfamidu, ponieważ jest to wskazanie zarejestrowane dla azatiopryny wg ChPL Imuran i ChPL Azathioprine VIS),
- zespół Sjögrena

**Interwencja:** azatiopryna lub cyklofosfamid

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** jakiegokolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

**Typ badań:** przeglądy systematyczne, publikacje pełnotekstowe

**Inne:** publikacje w języku polskim lub angielskim, opublikowane po 28.10.2013 r. (baza Medline), od 2013 r. (baza Embase i The Cochrane Library),

W przypadku odnalezienia kilku przeglądów systematycznych dotyczących jednej jednostki chorobowej zdecydowano się włączać do niniejszego opracowania najnowszy przegląd. W przypadku, kiedy więcej niż jeden najnowszy przegląd systematyczny odnosił się do tej samej jednostki chorobowej, ale uwzględniał różne rodzaje terapii lub specyficzne postaci tej jednostki, zdecydowano o przedstawieniu więcej niż jednego przeglądu w ramach niniejszego opracowania.

### 6.1.2.Przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono przeglądy systematyczne jedynie dla następujących jednostek chorobowych:

- pęcherzyca zwykła (*Atzmony 2015*),
- choroba Leśniowskiego-Crohna (*Chande 2015, Hazlewood 2015*),
- stwardnienie rozsiane (*Filippini 2015*),
- bielactwo (*Whitton 2015*),
- toczeń rumieniowaty układowy (*Pego-Reigosa 2013, Henderson 2013*),
- przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (*Mahdi Rogers 2013*), należąca do autoimmunologicznych chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego (podobnie do zespołu Guillaina-Barrego, którego poszukiwano zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia).

Dla pozostałych jednostek chorobowych nie odnaleziono żadnych nowych przeglądów systematycznych, które powinny zostać uwzględnione w wyniku aktualizacji.

Dla wskazania: choroba Leśniowskiego-Crohna włączono do niniejszego raportu dwa przeglądy systematyczne, dlatego, że jeden z nich (*Chande 2015*) odnosił się do oceny skuteczności azatiopryny lub 6-merkaptopuryny (6-MP) w podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna o łagodnym przebiegu, zaś drugi włączony przegląd (*Hazlewood 2015*) dotyczył porównania różnych terapii (w tym azatiopryny) w indukcji i podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna.

Dla wskazania: toczeń rumieniowaty układowy również włączono dwa przeglądy systematyczne, dlatego że jeden z nich (*Pego-Reigosa 2013*) dotyczył nienerkowych manifestacji tocznia, zaś drugi (*Henderson 2013*) dotyczył zapalenia nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (terapia indukcyjna i podtrzymująca).

### **Wnioski i podsumowanie**

#### **Efektywność kliniczna cyklofosfamidu w leczeniu pęcherzycy zwykłej (*ang. pemphigus vulgaris*)**

Wyniki przeglądu *Atzmony 2015*, w opinii jego autorów, wskazały, że terapia adjuwantowa (leki immunosupresyjne/immunomodulujące) dodana do glikokortykosterydów (GKS) nie zwiększa odsetka

pacjentów osiągających remisję choroby w porównaniu do monoterapii GKS, jednakże wykazuje wartość dodatnią (ang. *added value*) w innych punktach końcowych (np. wiąże się z mniejszym odsetkiem osób z nawrotem choroby w porównaniu z monoterapią GKS).

Zastosowanie terapii adjuwantowej było związane ze zmniejszeniem odsetka nawrotów, szczególnie m.in. dla cyklofosfamidu. Dla cyklofosfamidu obserwowano także pozytywny efekt „*steroid-sparing effect*” polegający na możliwości obniżenia stosowanej dawki GKS. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy terapią adjuwantową i GKS a monoterapią GKS w liczbie zgonów lub przerwaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przeglądu, w opinii jego autorów, wspierają zasadność stosowania terapii adjuwantowej z GKS w leczeniu pęcherzycy, jednak nie określają optymalnej strategii leczenia.

#### **Efektywność kliniczna azatiopryny w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna**

W opinii autorów przeglądu *Chande 2015*, dowody o niskiej jakości sugerują, że azatiopryna jest bardziej skuteczna niż placebo w podtrzymaniu remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak jej wykorzystanie może być ograniczone ze względu na zdarzenia niepożądane. Niskiej jakości dane sugerują, że azatiopryna wykazuje przewagę nad budezonidem w podtrzymaniu remisji, jednak ze względu na fakt, że te dane pochodzą z jednego małego badania o wysokim ryzyku błędu, należy te wyniki interpretować z ostrożnością. Żaden wniosek odnośnie do porównania azatiopryny z aktywnym leczeniem nie został wyciągnięty przez autorów tego przeglądu ze względu na dowody o niskiej i bardzo niskiej jakości. W opinii autorów publikacji, wymagane są dalsze badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny i infliksymabu oraz innych leków biologicznych oraz określenie optymalnej strategii leczenia dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym przebiegu.

W opinii autorów przeglądu *Hazlewood 2015*, azatiopryna/6-merkaptopuryna (6-MP) nie różni się względem placebo w leczeniu indukcyjnym choroby Leśniowskiego-Crohna. W opinii autorów publikacji, wniosek ten jest spójny z wytycznymi klinicznymi, które nie zalecają stosowania leków immunosupresyjnych w monoterapii leczenia indukcyjnego. Azatiopryna/6-MP jest bardziej skuteczna niż placebo w podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, jednak jej skuteczność jest niższa niż adalimumabu, infliksymabu oraz infliksymabu stosowanego razem z azatiopryną.

#### **Efektywność kliniczna azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex, SM*)**

W opinii autorów przeglądu *Filippini 2015*, stosunek korzyści do ryzyka z zastosowania azatiopryny w stwardnieniu rozsianym jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji od 24 do 36 mies. u osób z postacią remitująco-nawracającą stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo. Pomimo braku przekonujących danych dotyczących skuteczności, w opinii autorów publikacji wykazano, że cyklofosfamid ma korzystny stosunek korzyści do ryzyka u osób z postacią remitująco-nawracającą stwardnienia rozsianego. W opinii autorów przeglądu, żadna z ocenianych w przeglądzie interwencji nie była skuteczna w zmniejszaniu progresji niepełnosprawności u osób z postacią postępującą SM. Efekty kliniczne rozważanych interwencji w okresie obserwacji powyżej 2 lat są niepewne.

#### **Efektywność kliniczna azatiopryny w leczeniu bielactwa (ang. *vitiligo*)**

W jedynym badaniu włączonym do przeglądu *Whitton 2015* dotyczącym zastosowania azatiopryny w bielactwie wykazano, że osoby z grupy przyjmującej azatioprynę + 8-metoksypsoralen + UVA miały istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania repigmentacji ciała powyżej 75% w 4-miesięcznym okresie obserwacji niż osoby, które otrzymywały 8-metoksypsoralen + UVA. W opinii autorów przeglądu potrzebne są badania, które w odpowiednim okresie obserwacji zmierzają utrzymywanie się osiągniętej repigmentacji oraz randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości mierzące w sposób wystandaryzowany m.in. jakość życia pacjentów.

#### **Efektywność kliniczna cyklofosfamidu w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego (ang. *systemic lupus erythematosus, SLE*)**

Wnioski autorów przeglądu *Pego-Reigosa 2013*, wskazują, że cyklofosfamid podawany dożylnie może być użyteczny w leczeniu zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i redukcji nawrotów, zaś podawany dożylnie w połączeniu z prednizonem jest lepszy niż prednizon w monoterapii w krótkotrwałym leczeniu zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu SLE oraz zmniejszeniu nawrotów SLE. Cyklofosfamid podawany dożylnie jest lepszy niż metyloprednizolon w długotrwałym leczeniu zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu SLE oraz zmniejszeniu nawrotów SLE. Ponadto cyklofosfamid podawany dożylnie jest bardziej skuteczny niż enalapril w poprawie funkcjonowania ocenianej w skali NYHA i redukcji ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej w leczeniu nadciśnienia płucnego tętniczego w SLE, jednakże częściej wiąże się z występowaniem infekcji o nieciężkim przebiegu (ang. *nonsevere infections*). W opinii autorów przeglądu stosowanie cyklofosfamidu podawanego dożylnie związane jest ze skumulowanymi uszkodzeniami (ang. *cumulative damage*) i z rozwinięciem się śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy.

W opinii autorów przeglądu *Henderson 2013*, cyklofosfamid jest tak samo skuteczny jak mykofenolan mofetylu w osiaganiu remisji w toczniowym zapaleniu nerek, jednakże mykofenolan jest bezpieczniejszy oraz jego stosowanie jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności jajników.

### Efektywność kliniczna azatiopryny w leczeniu przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej

W jednym badaniu eksperymentalnym włączonym do przeglądu *Mahdi-Rogers 2013*, wykazano, że zastosowanie azatiopryny z prednizonem jest związane z poprawą dysfunkcji neuropatycznych po 9 miesiącach w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon, jednak nie podano informacji o istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Poniżej przedstawiono metodykę oraz wyniki włączonych do raportu przeglądów systematycznych.

#### 6.1.2.1. Pęcherzyca zwykła

Tabela 5. Opublikowany przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną cyklofosfamidu w leczeniu pęcherzyca zwykłej (ang. *pemphigus vulgaris*)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania:
<p><i>Atzmony 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b.d., zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych glikokortykosteroidów (GKS) stosowanych wraz lub bez terapii adjuwantowej w leczeniu pęcherzyca zwykłej, PV (ang. <i>pemphigus vulgaris</i>) lub liściastej, PF (ang. <i>pemphigus foliaceus</i>)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> The Cochrane Central Register of Controlled Trials (do maja 2014 r.), Medline via PubMed (do września</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy na pęcherzycę zwykłą lub liściastą lub obie (diagnoza oparta na objawach klinicznych, badaniach histopatologicznych i badaniach immunofluorescencji), bez względu na wiek</p> <p><b>Interwencja:</b> GKS podawane doustnie plus terapia adjuwantowa. Autorzy zadeklarowali że terapia adjuwantowa jest rozumiana jako leki immunosupresyjne i/lub immunomodulujące</p> <p><b>Komparatory:</b> GKS podawane doustnie w monoterapii lub podawane z placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> badania raportujące przynajmniej jeden z predefiniowanych punktów końcowych (odsetek pacjentów z remisją choroby, odsetek pacjentów osiagających kontrolę choroby, czas do osiagnięcia kontroli choroby (ang. <i>time to disease control</i>), odsetek pacjentów z nawrotem choroby, czas do nawrotu choroby, średnia całkowita skumulowana dawka GKS, odsetek osób przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony ze wszystkich przyczyn)</p>	<p>10 RCT (559 chorych – 516 z PV, 43 z PF), z czego w 3 opisano zastosowanie w terapii adjuwantowej m.in. cyklofosfamidu (<i>Chams-Davatchi 2007, Chrysomallis 1994, Sharma 2013</i>). Oprócz cyklofosfamidu we wszystkich włączonych badaniach stosowane były dodatkowo także inne leki immunosupresyjne/immunomodulujące. Wyjściowe nasilenie choroby w badaniach wyniosło od łagodnej do ciężkiej. Jedno z badań dotyczyło tylko zmian w obrębie jamy ustnej – w przeglądzie nie podano stopnia ciężkości zmian u uczestników badania.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania:
	2014 r.), LILACS (do września 2014 r.)	<b>Metodyka:</b> RCT <b>Inne:</b> nie ograniczono publikacji ze względu na język, status opublikowania lub rok opublikowania	

**Kluczowe wyniki:**Odsetek pacjentów z remisją choroby

Odsetek pacjentów osiągających remisję był raportowany w 6 badaniach włączonych do przeglądu (łącznie 378 osób, z czego GKS wraz z terapią adjuwantową otrzymywało: 112 osób - mykofenolan mofetylu, 58 - azatioprynę, 40 - cyklofosfamid, 24 - cyklosporynę, zaś monoterapię GKS otrzymywały 144 osoby). Dołączenie do terapii GKS leczenia adjuwantowego, w opinii autorów publikacji, nie było związane ze wzrostem odsetka pacjentów uzyskujących remisję w porównaniu z monoterapią GKS w całej badanej grupie, bez względu na rodzaj leku podawanego w terapii adjuwantowej (wynik metaanalizy RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,14], p=0,64).

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu odnoszące się do poszczególnych badań, w których podawano m.in. cyklofosfamid:

- W badaniu *Chams-Davatchi 2007*, w ramieniu, w którym podawano GKS i leki immunosupresyjne/immunomodulujące w tym cyklofosfamid odsetek osób z remisją choroby był nieistotnie statystycznie niższy niż w ramieniu monoterapii GKS (RR=0,97 [95%CI: 0,77; 1,22]).
- W badaniu *Chrysomallis 1995*, w ramieniu, w którym podawano GKS i leki immunosupresyjne/immunomodulujące w tym cyklofosfamid odsetek osób z remisją choroby był podobny co w ramieniu monoterapii GKS (RR=1,00 [95%CI: 0,86; 1,16]).

Odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby

Odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby był raportowany w 8 badaniach włączonych do przeglądu (łącznie 190 osób, z czego GKS wraz z terapią adjuwantową otrzymywało: 28 osób – azatioprynę, 24 – mykofenolan mofetylu, 44 – cyklofosfamid, 41 – immunoglobuliny dożylnie, 24 – cyklosporynę, 19 – wymianę osocza, 10 – infliksymab, zaś monoterapię GKS otrzymywały 149 osoby). Dołączenie do terapii GKS leczenia adjuwantowego, w opinii autorów publikacji, nie było związane ze wzrostem odsetka pacjentów osiągających kontrolę choroby w porównaniu z monoterapią GKS w całej badanej grupie, bez względu na rodzaj leku podawanego w terapii adjuwantowej (wynik metaanalizy RR=1,06 [95%CI: 0,96; 1,18], p=0,26). W opinii autorów przeglądu tylko immunoglobuliny podawane dożylnie w terapii adjuwantowej wraz z GKS wiązały się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka chorych osiągających kontrolę choroby w porównaniu z monoterapią GKS (RR=1,84 [95%CI: 1,11; 3,05]).

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu odnoszące się do poszczególnych badań, w których podawano m.in. cyklofosfamid:

- W badaniu *Chrysomallis 1995*, w ramieniu, w którym podawano GKS i leki immunosupresyjne/immunomodulujące w tym cyklofosfamid odsetek osób z kontrolą choroby był podobny co w ramieniu monoterapii GKS (RR=1,00 [95%CI: 0,86; 1,16]).
- W badaniu *Sharma 2013*, w ramieniu, w którym podawano GKS i leki immunosupresyjne/immunomodulujące w tym cyklofosfamid odsetek osób z kontrolą choroby był nieistotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu monoterapii GKS (RR=1,13 [95%CI: 0,91; 1,40]).

Czas do osiągnięcia kontroli choroby (ang. *time to disease control*)

Powyższy punkt końcowy był raportowany w 2 badaniach włączonych do przeglądu (łącznie 54 osoby, z czego GKS wraz z terapią adjuwantową otrzymywało: 28 osób – azatioprynę i 26 – cyklofosfamid, zaś monoterapię GKS otrzymywały 62 osoby). W opinii autorów przeglądu, czas do osiągnięcia kontroli choroby w ramieniu GKS i terapii adjuwantowej nie różnił się w stosunku do ramienia monoterapii GKS, bez względu na rodzaj leku podawanego w terapii adjuwantowej (wynik metaanalizy HR=1,95 [95%CI: 0,67; 1,51]). W badaniu *Sharma 2013*, w ramieniu, w którym podawano GKS i leki

immunosupresyjne/immunomodulujące w tym cyklofosfamid czas do osiągnięcia kontroli choroby był nieistotnie statystycznie dłuższy niż w ramieniu monoterapii GKS (HR=1,11 [95%CI: 0,63; 1,95]).

#### Odsetek pacjentów z nawrotem choroby

Odsetek pacjentów z nawrotem choroby był raportowany w 7 badaniach włączonych do przeglądu (łącznie 338 osób, z czego GKS wraz z terapią adjuwantową otrzymywało: 92 osoby - mykofenolan mofetylu, 39 - azatioprynę, 57 - cyklofosfamid, 24 - cyklosporynę, zaś monoterapię GKS otrzymywało 126 osób). Dołączenie do terapii GKS leczenia adjuwantowego, w opinii autorów publikacji, było związane z istotnym statystycznie mniejszym odsetkiem osób z nawrotem choroby w porównaniu z monoterapią GKS w całej badanej grupie, bez względu na rodzaj leku podawanego w terapii adjuwantowej (wynik metaanalizy RR=0,71 [95%CI: 0,53; 0,94], p=0,02).

W opinii autorów przeglądu, żaden lek zastosowany w terapii adjuwantowej wraz z GKS analizowany osobno nie wiązał się z istotną statystycznie zmianą odsetka chorych osiągających kontrolę choroby w porównaniu z monoterapią GKS (podany wynik metaanalizy 3 badań dla cyklofosfamidu: RR=0,77 [95%CI: 0,5; 1,17]).

#### Czas do wystąpienia nawrotu choroby

Czas do wystąpienia nawrotu choroby był raportowany w 2 badaniach włączonych do przeglądu (łącznie 66 osób, z czego GKS wraz z terapią adjuwantową otrzymywało: 48 osób – mykofenolan mofetylu, 10 – cyklofosfamid, zaś monoterapię GKS otrzymywało 38 osób).

Dołączenie do terapii GKS leczenia adjuwantowego, w opinii autorów publikacji, nie było związane z istotną statystycznie różnicą w czasie do wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z monoterapią GKS w całej badanej grupie, bez względu na rodzaj leku podawanego w terapii adjuwantowej (wynik metaanalizy HR=0,49 [95%CI: 0,24; 1,00]).

#### Zdarzenia niepożądane

Średnia skumulowana dawka GKS (surogat punktu końcowego: zdarzenia niepożądane) była raportowana w 5 badaniach włączonych do przeglądu (łącznie 187 osób, z czego GKS wraz z terapią adjuwantową otrzymywało: 88 osób – mykofenolan mofetylu, 55 – azatioprynę, 24 – cyklofosfamid, 15 – wymianę osocza, infliksymab – 5, zaś monoterapię GKS otrzymywało 108 osób). W opinii autorów publikacji, wynik metaanalizy wskazał na nieistotne statystycznie obniżenie średniej skumulowanej dawki GKS w ramieniu, w którym stosowano GKS i terapię adjuwantową w porównaniu z monoterapią GKS (różnica średnich wyniosła 837 mg ekwiwalentu prednizonu [95%CI: -1936; 262]). Analiza wskazała na istnienie „steroid-sparing effect” - efektu polegającego na możliwości obniżenia stosowanej dawki GKS - w przypadku stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu - w terapii adjuwantowej.

Liczba zgonów ze wszystkich przyczyn była raportowana we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu. W publikacji wykazano, że liczba zgonów była porównywalna pomiędzy grupą stosującą GKS i terapię adjuwantową a grupą stosującą monoterapię GKS (1,77% vs 0,93%, wynik metaanalizy RR=1,20 [95%CI: 0,30-4,77], p=0,47).

#### **Wnioski autorów przeglądu:**

Wyniki przeglądu wskazały, że terapia adjuwantowa dodana do GKS nie zwiększa odsetka pacjentów osiągających remisję choroby w porównaniu do monoterapii GKS, jednakże wykazuje wartość dodaną (ang. *added value*) w innych ocenianych w przeglądzie punktach końcowych. Zastosowanie terapii adjuwantowej było związane ze zmniejszeniem odsetka nawrotów, szczególnie dla azatiopryny, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu. Dla azatiopryny i cyklofosfamidu obserwowano także pozytywny efekt „steroid-sparing effect” polegający na możliwości obniżenia stosowanej dawki GKS. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy terapią adjuwantową i GKS a monoterapią GKS w liczbie zgonów lub przerwaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przeglądu wspierają zasadność stosowania terapii adjuwantowej z GKS w leczeniu pęcherzycy, jednak nie określają optymalnej strategii leczenia.



**Komentarz analityków Agencji:** wśród ograniczeń przeglądu należy wskazać heterogeniczność badań (różne leki stosowane w terapii adjuwantowej, różne drogi podania, różne dawki leków pomiędzy badaniami, różnice w populacjach pacjentów pomiędzy badaniami).

### 6.1.2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

**Tabela 6. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną azatiopryny w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p><i>Chande 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Knowledge Translation Branch, the CIHR Institutes of Nutrition, Metabolism and Diabetes and Infection and Immunity, the Ontario Ministry of Health and Long Term Care</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny lub 6-merkaptopuryny (6-MP) w podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna o łagodnym przebiegu bez wcześniejszej interwencji chirurgicznej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Embase, Medline via PubMed, The Cochrane Library z datą odcięcia 30.06.2015 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby dorosłe z chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym przebiegu</p> <p><b>Interwencja:</b> azatiopryna lub 6-MP</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo lub aktywne leczenie</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> podtrzymanie remisji na końcu badania (CDAI&lt;150 pkt.), możliwość zmniejszenia stosowanych dawek sterydów (ang. <i>steroid-sparing effect</i>), zdarzenia niepożądane, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane,</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> b.d.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 11 RCT (881 osób). Porównania we włączonych badaniach dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ azatiopryny vs placebo (7 RCT, 532 osoby),</li> <li>▪ azatiopryny lub 6-MP vs mesalazyny lub sulfalazyny (2 RCT, 166 osób),</li> <li>▪ azatiopryny vs budezonidu (1 RCT, 77 osób),</li> <li>▪ azatiopryny i infl ksymbabu vs infl ksymbabu (1 RCT, 36 osób),</li> <li>▪ 6-MP vs metotreksatu (1 RCT, 31 osób),</li> <li>▪ wczesnego zastosowania azatiopryny vs leczenia konwencjonalnego (1 RCT, 147 osób).</li> </ul> <p>2 RCT zostały ocenione jako badania z niskim ryzykiem błędu, 3 RCT - jako badania z wysokim ryzykiem błędu z powodu braku zaślepienia, a 6 RCT - jako badania o niejasnym ryzyku błędu.</p>
<p><i>Hazlewood 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Alberta IBD Consortium, autorzy publikacji zadeklarowali powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie różnych terapii w indukcji i podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w oparciu o porównania pośrednie i bezpośrednie</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Embase, Medline via PubMed, The Cochrane Library od stycznia 2007 r. do czerwca 2014 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorosłe osoby z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wykluczano dzieci (&lt;18 r.ż.), pacjentów po zabiegach chirurgicznych i osoby z postacią przetokową choroby</p> <p><b>Interwencja:</b> azatiopryna/6-MP, metotreksat, infl ksymbab, adalimumab, certolizumab, wedolizumab razem lub w połączeniu. Wykluczano badania z natalizumabem.</p> <p><b>Komparatory:</b> b.d.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> remisja (CDAI&lt;150), przerwanie terapii oraz przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, wykluczano badania, w których nie raportowano remisji</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> RCT oceniające zastosowanie wskazanych interwencji w fazie indukcji w okresie od 12 do 17 tyg. oraz RCT oceniające zastosowanie terapii biologicznych pomiędzy 4 a 17 tyg. Badania oceniające wskazane interwencje w podtrzymaniu remisji musiały mieć okres obserwacji m.in. 24</p>	<p>39 RCT (15 RCT oceniało terapię anty-TNF, 4 – wedolizumab, 15 – immunosupresanty, 5 – terapie łączone).</p> <p>24 RCT dotyczyły indukcji i 24 – podtrzymania remisji.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania
		tyg. Wykluczano badania, w których sposób leczenia nie był ustalony, badania z projektem typu <i>withdrawal design</i> lub <i>cross-over design</i> . Wykluczano badania, które nie mogły zostać włączone do metaanalizy sieciowej.	

### **Chande 2015 – kluczowe wyniki**

#### Porównanie azatiopryny z placebo

Analiza zbiorcza 6 RCT (489 osób) wykazała, że azatiopryna była istotnie statystycznie lepsza niż placebo w odniesieniu do podtrzymania remisji w okresie czasu od ponad 6 do 18 miesięcy.

Istotnie statystycznie więcej osób w ramieniu azatiopryny (73%) utrzymało remisję w porównaniu z z grupą placebo – 62% (wynik metaanalizy RR=1,19 [95%CI: 1,05; 1,34], NNT=9, jakość dowodów oceniono jako niską, ryzyko błędu jako niejasne).

#### Porównanie azatiopryny lub 6-MP z mesalazyną lub sulfalazyną

Analiza zbiorcza 2 RCT (166 osób) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, którzy utrzymali remisję pomiędzy azatiopryną lub 6-MPA a mesalazyną lub sulfalazyną.

69% osób, które otrzymywały azatioprynę/6-MP utrzymało remisję w porównaniu z 67% osób, które otrzymały mesalazynę/sulfalazynę (wynik metaanalizy RR=1,09 [95%CI: 0,88; 1,34], jakość dowodów oceniono jako niską, ryzyko błędu jako niejasne lub wysokie).

#### Porównanie azatiopryny z budezonidem

Wyniki 1 małego RCT wskazały, że azatiopryna była istotnie statystycznie lepsza niż budezonid w odniesieniu do podtrzymania remisji w czasie 1 roku.

Istotnie statystycznie więcej osób otrzymujących azatioprynę (76%) utrzymało remisję w porównaniu z grupą budezonidu – 46% (RR=1,65 [95%CI: 1,13; 2,42], jakość dowodów oceniono jako niską, ryzyko błędu jako wysokie).

#### Porównanie azatiopryny i infliksymabu z infliksymabem

Wyniki 1 małego RCT wykazały brak istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, którzy utrzymali remisję w czasie 1 roku pomiędzy azatiopryną i infliksymabem a monoterapią infliksymabem.

81% osób, które otrzymały azatioprynę z infliksymabem utrzymało remisję w porównaniu z 80% osób, które otrzymywały monoterapię infliksymabem – wynik nieistotny statystycznie (RR=1,02 [95%CI: 0,74; 1,40], jakość dowodów oceniono jako bardzo niską, ryzyko błędu jako niejasne).

#### Porównanie wczesnego podania azatiopryny z leczeniem konwencjonalnym

Wyniki jednego RCT (147 osób) nie wykazały żadnych znaczących korzyści z wczesnego podania azatiopryny w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym.

#### Zdarzenia niepożądane

Azatiopryna w porównaniu z placebo:

- istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,29 [95%CI: 1,02; 1,64]),
- istotnie statystycznie zwiększała ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=3,12 [95%CI: 1,59; 6,09]),
- istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=2,45 [95%CI: 1,22; 4,90]).

Azatiopryna/6-MP także istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z sulfalazyną/mesalazyną (RR=9,37 [95%CI: 1,84; 47,7]).

Azatiopryna/6-MP nie różniła się istotnie statystycznie od innych aktywnych terapii z odniesieniem do zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event data*).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zapalenie trzustki, leukopenię, nudności, reakcje alergiczne i infekcje.



**Wnioski autorów przeglądu:**

Dowody o niskiej jakości sugerują, że azatiopryna jest bardziej skuteczna niż placebo w podtrzymaniu remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Pomimo, że azatiopryna wydaje się być skuteczna w podtrzymaniu remisji, jej wykorzystanie może być ograniczone ze względu na zdarzenia niepożądane. Niskiej jakości dane sugerują, że azatiopryna wykazuje przewagę nad budezonidem w podtrzymaniu remisji, jednak ze względu na fakt, że te dane pochodzą z jednego małego badania o wysokim ryzyku błędu, należy te wyniki interpretować z ostrożnością. Żaden wniosek odnośnie do porównania azatiopryny z aktywnym leczeniem nie został wyciągnięty ze względu na dowody o niskiej i bardzo niskiej jakości.

Niezbędne jest odpowiednio zaprojektowane badanie dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny/6-MP i innego aktywnego leczenia. Wymagane są dalsze badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny z infliksymabem oraz innych leków biologicznych i określenie optymalnej strategii leczenia dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym przebiegu.

**Hazlewood 2015 – kluczowe wyniki****Indukcja remisji:****▪ Porównanie azatiopryny/6-MP z placebo**

Azatiopryna/6-MP nieistotnie statystycznie częściej względem placebo wywoływała indukcję remisji (metaanaliza sieciowa OR=1,2 [95%CrI: 0,76-2,1]).

**▪ Porównanie azatiopryny i infliksymabu z placebo i aktywnym leczeniem**

Azatiopryna i infliksymab miały ponad >99% prawdopodobieństwa bycia lepszym względem placebo w indukowaniu remisji (metaanaliza sieciowa OR=4,3 [95%CrI: 2,0; 9,8]).

Azatiopryna i infliksymab miały od 79% do >99% prawdopodobieństwa bycia lepszym w indukowaniu remisji względem:

- ✓ azatiopryny/6-MP (metaanaliza sieciowa OR=3,4 [95%CrI: 1,9; 6,3]),
- ✓ metotreksatu (metaanaliza sieciowa OR=2,7 [95%CrI: 1,0; 8,5]),
- ✓ certolizumabu (metaanaliza sieciowa OR=3,1 [95%CrI: 1,4; 7,7]),
- ✓ infliksymabu (metaanaliza sieciowa OR=1,5 [95%CrI: 0,61; 3,1]),
- ✓ adalimumabu (metaanaliza sieciowa OR=1,4 [95%CrI: 0,59; 4,2]).

**▪ Porównanie aktywnego leczenia z azatiopryną/6-MP**

Wszystkie zastosowane interwencje miały większe prawdopodobieństwo (od 63% do >99%) bycia lepszym w indukowaniu remisji względem azatiopryny/6-MP. Metaanaliza sieciowa wykazała, że OR dla porównania innego aktywnego leczenia z azatiopryną/6-MP wahał się między 1,1 [95%CrI: 0,58; 2,0] dla certolizumabu a 3,4 [95%CrI: 1,9-6,3] dla infliksymabu i azatiopryny.

**Podtrzymanie remisji:****▪ Porównanie azatiopryny/6-MP z placebo**

Azatiopryna/6-MP istotnie statystycznie częściej względem placebo powodowała podtrzymanie remisji (metaanaliza sieciowa OR=1,7 [95%CrI: 1,3; 2,6]).

**▪ Porównanie azatiopryny i infliksymabu z placebo i aktywnym leczeniem**

Azatiopryna i infliksymab miały >99% prawdopodobieństwa bycia lepszym względem placebo w podtrzymaniu remisji (metaanaliza sieciowa OR=5,2 [95%CrI: 2,8; 11,0]).

Azatiopryna i infliksymab miały >96% prawdopodobieństwa bycia lepszym w podtrzymaniu remisji względem:

- ✓ azatiopryny/6-MP (metaanaliza sieciowa OR=3,0 [95%CrI: 1,7; 5,5]),
- ✓ metotreksatu (metaanaliza sieciowa OR=2,2 [95%CrI: 0,9; 6,1]),
- ✓ certolizumabu (metaanaliza sieciowa OR=2,6 [95%CrI: 1,3; 6,0]),
- ✓ infliksymabu (metaanaliza sieciowa OR=1,8 [95%CrI: 1,0; 3,8]),

Względem adalimumabu prawdopodobieństwo to wyniosło 53%, zatem azatiopryna i infliksymab nie okazały się lepsze (metaanaliza sieciowa OR=1,0 [95%CrI: 0,48; 2,5]).

**Porównanie aktywnego leczenia z azatiopryną/6-MP**

Wszystkie zastosowane interwencje miały większe prawdopodobieństwo (od 72% do >99%) bycia lepszym w podtrzymaniu remisji względem azatiopryny/6-MP. Metaanaliza sieciowa wykazała, że OR dla porównania innego aktywnego leczenia z azatiopryną/6-MP wahał się między 1,2 [95%CrI: 0,65; 1,9] dla certolizumabu a 3,0 [95%CrI: 1,7; 5,5] dla infliksymabu i azatiopryny.

#### Przerwanie terapii:

Przerwania terapii w ramieniu azatiopryny i infliksymabu były istotnie statystycznie rzadsze niż w grupie placebo (OR=0,27 [95%CrI: 0,08; 0,72]).

Stosowanie azatiopryna/6-MP oraz azatiopryny i infliksymabu częściej było związane z przerwaniem terapii z powodu zdarzeń niepożądanych niż stosowanie placebo.

#### Wnioski autorów przeglądu:

Azatiopryna/6-MP nie różniła się względem placebo w leczeniu indukcyjnym choroby Leśniowskiego-Crohna. Wniosek ten jest spójny z wytycznymi klinicznymi, które nie zalecają stosowania leków immunosupresyjnych w monoterapii terapii indukcyjnej.

Azatiopryna/6-MP są lepsze niż placebo w podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, jednak ich skuteczność jest niższa niż adalimumabu, infliksymabu oraz infliksymabu z azatiopryną.

Wyniki przeglądu, wg jego autorów, powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu wykonania porównania pośredniego, braku badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, i heterogeniczności pomiędzy badaniami (ciężkości choroby, populacji pacjentów, ryzyka błędu, wcześniejszego leczenia).

#### 6.1.2.3. Stwardnienie rozsiane

Tabela 7. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną azatiopryny i cyklofosfamidu w leczeniu stwardnienia rozsianego SM (łac. *sclerosis multiplex*)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p>Filippini 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Italian Health Ministry - Direction of the Scientific Research and Technology, European Research Council</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena względnej efektywności i akceptowalności terapii interferonami (IFN<math>\beta</math>-1b, IFN<math>\beta</math>-1a), octanem glatirameru, natalizumabem, mitoksantronem, metotreksatem, cyklofosfamidem, azatiopryną, immunoglobulinami podawanymi dożylnie i GKS stosowanymi przez dłuższy czas w porównaniu z placebo lub innym aktywnym leczeniem u chorych z SM oraz ranking opcji terapeutycznych w zależności od ich efektywności i stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> <i>Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, the Food and Drug</i></p>	<p><b>Populacja:</b> osoby dorosłe z SM (wszystkie postaci SM)</p> <p><b>Interwencja:</b> interferon (IFN<math>\beta</math>-1b, IFN<math>\beta</math>-1a), octan glatirameru, natalizumab, mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid, azatiopryna, immunoglobuliny podawane dożylnie i GKS stosowane przez dłuższy czas</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, inne aktywne leczenie</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> skuteczność terapii (odsetek osób z nawrotem choroby, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności), akceptowalność terapii (dyskontynuacje terapii, utrata z obserwacji), zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, wykluczano RCT z czasem obserwacji &lt;6 mies. oraz badania nierandomizowane i quasi-randomizowane</p> <p><b>Inne:</b> brak ograniczeń ze względu na język publikacji</p>	<p>44 RCT (17 401 osób) z różnymi postaciami SM. Większość badań miało krótki okres obserwacji (mediana 24 miesiące).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania
	Administration (FDA) reports – ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w lutym 2012 r.		

**Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki jedynie dla azatiopryny i cyklofosfamid, w porównaniu bezpośrednim:**

#### **Nawroty choroby po 12 mies. – azatiopryna vs placebo**

Analiza zbiorcza danych z badań obejmujących postać remitująco-nawracającą – RRSM (ang. *relapsing-remitting SM*) - oraz postępującą SM wykazała, że zastosowanie azatiopryny istotnie statystycznie bardziej zmniejszało prawdopodobieństwo nawrotu choroby po 12 mies. niż zastosowanie placebo (OR=0,63 [95%CI: 0,44; 0,89]) po 12 mies. Ilorazy szans (OR) specyficzne dla każdej z postaci SM były niemożliwe do oszacowania ze względu na fakt, że dla każdej z ww. postaci SM dostępne było tylko jedno małe RCT.

#### **Nawroty choroby po 24 mies. – azatiopryna vs placebo**

Zastosowanie azatiopryny istotnie statystycznie bardziej zmniejszało prawdopodobieństwo nawrotu choroby po 24 mies. niż zastosowanie placebo (OR=0,64 [95%CI: 0,44; 0,94]) kiedy zagregowano dane z badań obejmujących różne postaci SM, jednakże nie wykazano znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy azatiopryną a grupą kontrolną, kiedy analizowano każdą z postaci SM osobno (postać RRSM oraz postępująca SM). Azatiopryna może nieistotnie statystycznie zmniejszać prawdopodobieństwo nawrotu choroby po 24 mies. u chorych z postacią RRSM w porównaniu do placebo (OR=0,36 [95%CI: 0,11; 1,21]).

W opinii autorów publikacji, azatiopryna nie była skuteczna w postaci postępującej SM.

#### **Nawroty choroby po 36 mies. – azatiopryna vs placebo**

Zastosowanie azatiopryny istotnie statystycznie bardziej zmniejszało prawdopodobieństwo nowych nawrotów choroby po 36 mies. niż zastosowanie placebo (OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,76]),

#### **Progresja niepełnosprawności po 24 mies. – azatiopryna/cyklofosfamid vs placebo**

Ani azatiopryna, ani cyklofosamid nie różniły się istotnie statystycznie względem placebo w odniesieniu do zmniejszania odsetka pacjentów z postacią RRSM i postępującą SM doświadczających progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach

#### **Progresja niepełnosprawności po 36 mies. – azatiopryna/cyklofosfamid vs placebo, postać RRSM**

W opinii autorów publikacji zastosowanie azatiopryny było związane z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem się liczby osób z postacią RRSM doświadczających progresji w porównaniu z placebo (OR=0,47 [95%CI: 0,19; 1,17]), zaś zastosowanie cyklofosfamid było związane z nieistotnym statystycznie zwiększeniem się liczby osób z postacią RRSM doświadczających progresji w porównaniu z placebo (OR=1,60 [95%CI: 0,76; 3,39]). Należy jednak mieć na uwadze, że jakość badań była bardzo niska, stąd jakiegokolwiek wnioskowanie obarczone jest niepewnością.

#### **Wnioski autorów przeglądu:**

Stosunek korzyści do ryzyka w zastosowaniu azatiopryny jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji od 24 do 36 mies. u osób z postacią RRSM w porównaniu z placebo.

Pomimo braku przekonujących danych dotyczących skuteczności, wskazano, że cyklofosfamid mają korzystny stosunek korzyści do ryzyka u osób z postacią RRSM.

Żadna z ocenianych interwencji nie była skuteczna w zmniejszaniu progresji niepełnosprawności u osób z postacią postępująca SM. Efekty kliniczne rozważanych interwencji w okresie obserwacji powyżej 2 lat są niepewne.

#### 6.1.2.4. Bielactwo

**Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną azatiopryny w leczeniu bielactwa (ang. vitiligo)**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania:
<p>Whitton 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> wsparcie National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Skin Group (niektórzy z autorów przeglądu zgłosili konflikt interesów)</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności wszystkich metod leczenia stosowanych w bielactwie</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> przeszukano the Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL in The Cochrane Library (2013, Issue 10), MEDLINE, Embase, AMED, PsycINFO, CINAHL and LILACS z data odcięcia październik 2013 r. Przeszukano również 5 baz badań klinicznych oraz referencje odnalezionych publikacji.</p>	<p><b>Populacja:</b> ludzie w każdym wieku z wszystkimi typami bielactwa</p> <p><b>Interwencja:</b> wszystkie rodzaje interwencji używane w leczeniu bielactwa, tj. preparaty stosowane miejscowo lub doustnie, różne formy fototerapii, techniki chirurgiczne, terapia psychologiczna oraz terapie niekonwencjonalne lub komplementarne. Wśród interwencji był m.in. azatiopryna + 8-metoksypsoralen + UVA</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pierwszorzędowe - jakość życia, repigmentacja ciała powyżej 75%, zdarzenia niepożądane oraz drugorzędowe – zahamowanie rozszerzania się zmian skórnych, utrzymanie się repigmentacji (w co najmniej 2-letnim okresie obserwacji)</p> <p><b>Metodyka:</b> randomizowane badania kliniczne</p> <p><b>Inne:</b> brak ograniczenia dotyczącego języka publikacji oraz jej statusu, tj. opublikowana/nieopublikowana</p>	<p><b>Włączone badania:</b> przegląd ten jest aktualizacją przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2013 roku i zawiera 96 badań (w tym 39 nowych), z łączną liczbą badanych pacjentów – 4512 osób. Większość z badań porównywała interwencje łączone, które ogólnie dają lepsze rezultaty. Jedno z odnalezionych w ramach przeglądu badań oceniało zastosowanie azatiopryny + 8-metoksypsoralenu + UVA w porównaniu do 8-metoksypsoralenu + UVA</p>

#### Kluczowe wyniki:

Odnaleziono jedno badanie, *Radmanesh 2006* (n=58), porównujące zastosowanie azatiopryny + 8-metoksypsoralenu + UVA do zastosowania 8-metoksypsoralenu + UVA u pacjentów dorosłych, które oceniało jeden z branych pod uwagę w przeglądzie systematycznym punktów końcowych, tj. repigmentacja powyżej 75%.

U 9 osób z 30 w grupie przyjmującej azatioprynę + 8-metoksypsoralen + UVA odnotowano oceniany punkt końcowy natomiast nie odnotowano go u żadnej z 28 osób z grupy przyjmującej 8-metoksypsoralen + UVA. Wykonane obliczenia wskazują na to, że osoby z grupy przyjmującej azatioprynę + 8-metoksypsoralen + UVA miały istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania repigmentacji powyżej 75% w 4-miesięcznym okresie obserwacji (RR=17,77 [95%CI: 1,08; 291,82], p=0,002), niż osoby z grupy 8-metoksypsoralenu + UVA.

Zdarzenia niepożądane:

W badaniu Radmanesh 2006 zareportowano 2 przypadki zaburzeń żołądkowo-jelitowych w grupie osób przyjmujących azatioprynę+8-metoksypsoralen+UVA. Efekt ten mógł być wywołany przez 8-metoksypsoralen lub azatioprynę.

**Wnioski autorów przeglądu:** W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono pewne dowody pochodzące z poszczególnych badań, które wspierają zastosowanie obecnie istniejących metod

leczenia bielactwa, jednak przydatność tych badań jest ograniczona ze względu na zastosowanie różnej metodyki badań, pomiaru zróżnicowanych punktów końcowych oraz braku wyników mierzących jakość życia. Autorzy przeglądu twierdzą, że potrzebne są badania, które w odpowiednim okresie obserwacji zmierzą utrzymywanie się osiągniętej repigmentacji ciała oraz randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości mierzące w sposób wystandaryzowany m.in. jakość życia pacjentów.

## 6.1.2.5. Toczeń rumieniowaty układowy

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną cyklofosfamidu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania:
<p><i>Pego-Reigosa 2013</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> wsparcie Roche Spain. Dodatkowo jeden z autorów przeglądu otrzymał grant z European Union 7th Framework Programme</p>	<p><b>Cel:</b> analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa niebiologicznych leków immunosupresyjnych stosowanych w nie nerkowych manifestacjach toczenia rumieniowatego układowego</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline od 1961 r. do października 2011 r., Embase od 1980 do października 2011 r. oraz the Cochrane Central Register of Controlled Trials do października 2011 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjencie ze zdiagnozowanym toczeniem rumieniowatym układowym</p> <p><b>Interwencja:</b> terapia niebiologicznymi lekami immunosupresyjnymi</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo lub aktywne leczenie</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> dotyczące skuteczności, m.in.: nie nerkowe manifestacje toczenia, wyniki wskaźników aktywności, zaostrzenia toczenia, ang. <i>steroid-sparing effect</i> – efekt polegający na możliwości obniżenia stosowanej dawki GKS oraz punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, m.in.: infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe, nowotwory</p> <p><b>Metodyka:</b> metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kliniczne oraz badania kohortowe</p> <p><b>Inne:</b> <u>wykluczano badania dotyczące skuteczności ocenianej technologii ściśle w nefropatii toczniowej</u> oraz badania dotyczące toczenia z rumieniem krążkowym, wykluczano również badania oceniające leki przeciwmalaryczne lub leki biologiczne oraz badania ze zbyt małą ilością danych niezbędnych do analizy.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do przeglądu systematycznego włączono 65 badań (w tym 11 RCT). Większość z tych badań była badaniami kohortowymi. 29 badań oceniało skuteczność i/lub bezpieczeństwo cyklofosfamidu w leczeniu nienerkowych manifestacji toczenia rumieniowatego układowego: 4 badania randomizowane bez zaślepienia, jedno otwarte badanie prospektywne oraz 24 badania kohortowe. Łącznie do badań dotyczących cyklofosfamidu włączono 3742 osoby. We włączonych badaniach dotyczących cyklofosfamidu leczono różne manifestacje toczenia rumieniowatego układowego (oprócz manifestacji nerkowej), łącznie z osobami z zespołami neuropsychiatrycznymi w przebiegu toczenia. W badaniach oceniano różne schematy leczenia i różne leki dopuszczone do stosowania łącznie z cyklofosfamidem. Najczęściej ocenianymi punktami końcowymi były: odpowiedź kliniczna mierzona różnymi sposobami ( pomiarem aktywności choroby, różnymi wskaźnikami), odpowiedź serologiczna, wskaźnik zaostrzeń choroby, zmniejszenie dawkowania prednizonu oraz zdarzenia niepożądane. Niektóre badania były nakierowane na specyficzne punkty końcowe, tj. niewydolność jajników, występowanie nowotworów.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania:
<p><i>Henderson 2013</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano brak wsparcia finansowego</p>	<p><b>Cel:</b> ocena względnej efektywności zastosowania nowych leków w porównaniu do leczenia immunosupresyjnego stosowanego do tej pory w leczeniu zapalenia nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układuowego (terapia indukcyjna, jak i podtrzymująca)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (od 1966 r. do kwietnia 2012 r.), EMBASE (od 1988 r. do 2011 r.) oraz The Cochrane Renal Group Specialised Register (w przypadku tej bazy nie podano daty odcięcia przeprowadzonego wyszukiwania)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z potwierdzonym przez biopsję proliferacyjnym zapaleniem nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układuowego (klasy III, IV, V+III oraz V+IV)</p> <p><b>Interwencja:</b> badania oceniające którąkolwiek z interwencji, w mono- lub politerapii: GKS, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, takrolimus, rytuksymab, azatiopryna, cyklosporyna, wymiana osocza dożylnie podanie gamma-globulin</p> <p><b>Komparatory:</b> j.w.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> remisja oraz nawrót nerkowej manifestacji choroby, podwojenie poziomu kreatyniny, proteinuria, częstość schyłkowej niewydolności nerek, niewydolność jajników, łysienie, leukopenia, infekcje, biegunka, wymioty, nowotwory, śmiertelność</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT oraz quasi- RCT (zarówno opublikowane, jak i nie)</p> <p><b>Inne:</b> b.d.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do analizy włączono 160 publikacji opisującej 50 badań, w których łącznie brało udział 2846 osób.</p>



### Kluczowe wyniki przeglądu *Pego-Reigosa 2013*

Poniżej znajdują się wyszczególnione w przeglądzie systematycznym wyniki randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania cyklofosfamidu:

- *Stojanovich 2003* (cyklofosfamid podawany dożylnie (200–400 mg/miesiąc przez 6 miesięcy) + prednizon w dawce 20,5 mg/dzień (n=37) vs prednizon w dawce 20,5 mg/dzień (n=23)): istotna statystycznie poprawa kliniczna w 6. miesiącu obserwacji: 62,2% vs 21,7% (p=0,005); istotnie statystycznie mniej nawrotów choroby w 3. miesiącu interwencji: 37,8% vs 78,3% (p=0,005); poprawa zapisu EEG (ang. *EEG recovered*): 75% vs 18% (p=0,003); uzyskanie prawidłowego potencjału wywołanego (ang. *EP recovered*): 80% vs 0% (p=0,003). Zdarzenia niepożądane: 2 przypadki zakażenia wirusem *Herpes zoster*;
- *Gonzalez-Lopez 2004* (cyklofosfamid podawany dożylnie w dawce 0,5 g/m<sup>2</sup>p.c./miesiąc przez 6 miesięcy (n=16) vs enalapril w dawce 10 mg/dzień x 6 miesięcy (n= 18)): istotny statystycznie większy spadek skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej w grupie przyjmującej cyklofosfamid - z 41 do 28 mmHg (p=0,001), niż w grupie przyjmującej enalapril - z 39 do 27 mm Hg (p=0,02), p=0,04; jedynie cyklofosfamid poprawiał objawy niewydolności serca w skali NYHA (p=0,02). Zdarzenia niepożądane: stosowanie cyklofosfamidu związane było z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia infekcji niż zastosowanie enalaprilu (RR=1,6 [95%CI: 1,001; 2,47]) oraz istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego niż zastosowanie enalaprilu (RR=14,6 [95%CI: 2,15; 99,7]);
- *Petri 2010* (cyklofosfamid podawany dożylnie w dawce 0,75 g/m<sup>2</sup>p.c./miesiąc x 6 miesięcy, następnie co 3 miesiące przez 2 lata (n=26) vs wysokie dawki cyklofosfamidu stosowanego dożylnie, tj. 50 mg/kg przez 4 dni (n=21)): odpowiedź całkowita w 30. miesiącu - 65% i 48%; odpowiedź częściowa w 30. miesiącu - 10% i 19% (wynik nieistotny statystycznie zarówno ogólnie jak i z poziomu poszczególnych organów życiowych). Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ciężkich zdarzeniach niepożądanych, liczbie hospitalizacji, infekcjach, zgonach oraz wystąpieniu niewydolności jajników;
- *Ginzler 2010* (mykofenolan mofetylu w dawce 0,5 g/12 godzin oraz zwiększenie dawki do 1,5 g/12 godzin (n=185) vs cyklofosfamid stosowany dożylnie w dawce 0,5–1 g/m<sup>2</sup>p.c./miesiąc przez 6 miesięcy (n=185); równoczesne podawanie prednizonu w dawce 60 mg/dzień a następnie podobne zmniejszenie dawki w obu grupach): nie odnotowano żadnych różnic w punktach końcowych niezwiązanych z nerkami w: odsetku osób z niezmienną aktywnością choroby mierzoną w skali BILAG (ang. *British Isles Lupus Assessment Group*), w odsetku osób z poprawą stanu wg skali BILAG, średniej zmiany wg skali SELENA–SLEDAI (ang. *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–SLEDAI*), remisji, ani w zaostrzeniach choroby wg skali BILAG i SELENA-SLEDAI. Występowanie zdarzeń niepożądanych nie były brane pod uwagę w tym badaniu.
- *Barille-Fabris 2005* (mykofenolan mofetylu + cyklofosfamid stosowane dożylnie vs mykofenolan mofetylu – schemat, komedycacja prednizonem): istotnie statystycznie częściej (p<0,03) odpowiedź na leczenie w 2 roku obserwacji wystąpiła u osób stosujących mykofenolan mofetylu+cyklofosfamid (95%) niż u osób stosujących schemat z mykofenolanem mofetylu (46,2%). Nie zanotowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami.

### Wnioski autorów przeglądu:

Dowody na użycie cyklofosfamidu w nienerkowych manifestacjach tocznia rumieniowatego układowego są oparte na badaniach o dużej liczbie chorych, w porównaniu do dowodów z badań oceniających zastosowanie innych niebiologicznych leków immunosupresyjnych. W porównaniu do innych leków, dane dla cyklofosfamidu pochodzą z RCT, zwłaszcza w przypadku zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. Niemniej jednak, wyniki tylko dla niewielkiego odsetka pacjentów przyjmujących cyklofosfamid pochodzą z badań o wysokiej jakości.

Poniżej znajdują się główne rekomendacje/wnioski autorów przedstawione w przeglądzie systematycznym:

- cyklofosfamid podawany dożylnie może być użyteczny w leczeniu zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i redukcji nawrotów,
- cyklofosfamid podawany dożylnie w połączeniu z prednizonem jest lepszy niż prednizon w monoterapii w krótkotrwałym leczeniu zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu SLE oraz zmniejszeniu jego nawrotów,
- cyklofosfamid podawany dożylnie jest lepszy niż metyloprednizolon w długotrwałym leczeniu zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu SLE oraz zmniejszeniu jego nawrotów,
- wysokie dawki cyklofosfamidu podawanego dożylnie w porównaniu do cyklofosfamidu podawanego dożylnie w dawkach konwencjonalnych, są tak samo skuteczne w leczeniu nienerkowych manifestacji SLE oraz związane są z podobnym spektrum zdarzeń niepożądanych,
- cyklofosfamid podawany dożylnie jest bardziej skuteczny niż enalapril w poprawie funkcjonowania ocenianej w skali NYHA i redukcji ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej w leczeniu nadciśnienia płucnego tętniczego w SLE, jednakże częściej wiąże się z występowaniem infekcji o nieciężkim przebiegu (ang. *nonsevere infections*),
- stosowanie cyklofosfamidu podawanego dożylnie związane jest ze skumulowanymi uszkodzeniami (ang. *cumulative damage*),
- stosowanie cyklofosfamidu podawanego dożylnie związane jest z rozwinięciem się śródnowonabłonkowej neoplazji szyjki macicy,
- stosowanie cyklofosfamidu dożylnie zmniejsza miano leukocytów, neutrofilii oraz limfocytów we krwi, ale zmiany te są niewielkie dlatego też ciężka mielotoksyczność jest rzadka,
- u kobiet z SLE, doustne lub dożylnie stosowanie cyklofosfamidu związane jest z możliwością wystąpienia w krótkim czasie niewydolności jajników,
- u kobiet z SLE, ryzyko wystąpienia niewydolności jajników wzrasta wraz ze zwiększeniem się dawki skumulowanej cyklofosfamidu (podanego doustnie lub dożylnie) i jest wyższe u osób stosujących dłużej trwające schematy leczenia,
- u kobiet z SLE ryzyko wystąpienia niewydolności jajników jest związane z wiekiem rozpoczęcia leczenia (zarówno cyklofosfamidem stosowanym doustnie jak i dożylnie), przy czym należy pamiętać, że wiek sam w sobie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia niewydolności jajników.

### Kluczowe wyniki przeglądu Henderson 2013

#### Terapia indukcyjna

- mykofenolan mofetylu vs cyklofosfamid: ogólnie, nie było istotnych statystycznie różnic w śmiertelności lub jakimkolwiek punkcie końcowym związanym z nerkową manifestacją SLE pomiędzy mykofenolanem mofetylu i cyklofosfamidem, ale odnotowano istotnie statystycznie mniejsze występowanie zdarzeń niepożądanych dla cyklofosfamidu niż dla mykofenolanu mofetylu. U osób stosujących mykofenolan mofetylu w porównaniu do cyklofosfamidu stosowanego dożylnie, nie było istotnych statystycznie różnic w całkowitej remisji nerkowej manifestacji SLE (6 badań, 686 pacjentów, RR=1,39 [95% CI: 0,99; 1,95]), częściowej remisji nerkowej manifestacji SLE (6 badań, 686 pacjentów, RR=1,04 [95% CI: 0,86; 1,25]) lub ustabilizowaniu funkcji nerek (5 badań, 523 pacjentów, RR=1,05 [95% CI: 0,94; 1,18]). Nie było istotnych statystycznie różnic w występowaniu schyłkowej niewydolności nerek lub ryzyku nawrotu nerkowej manifestacji SLE. U osób leczonych mykofenolanem mofetylu zaobserwowano 85-90% istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia niewydolności jajników w porównaniu zarówno do cyklofosfamidu podawanego dożylnie (2 badania, 498 pacjentów, RR=0,15; [95% CI: 0,03; 0,80]), jak i doustnie (1 badanie, 53 pacjentów, RR=0,10 [95% CI: 0,01; 0,73]). U osób stosujących mykofenolan mofetylu zaobserwowano 95% istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia łysienia w porównaniu do cyklofosfamidu przyjmowanego doustnie (1 badanie, 62 pacjentów, RR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,81]) oraz 78% w porównaniu do cyklofosfamidu przyjmowanego dożylnie (2 badania, 522 uczestników, RR=0,22; [95%CI: 0,06;0,86]). Ryzyko

wystąpienia leukopenii było istotnie statystycznie niższe w grupie osób przyjmujących mykofenolan mofetylu w porównaniu do osób przyjmujących cyklofosfamid zarówno doustnie (1 badanie, 62 pacjentów, RR=0,06 [95%CI: 0,00; 0,92]), jak i dożylnie (5 badań, 653 uczestników, RR=0,49; [95%CI: 0,28; 0,88]). Istotnie statystycznie mniej poważnych epizodów zakażeń obserwowano w grupie przyjmującej mykofenolan mofetylu w porównaniu do osób przyjmujących cyklofosfamid doustnie (1 badanie, 62 uczestników, RR=0,21 [95%CI: 0,05; 0,89]), ale już nie w porównaniu do cyklofosfamidu przyjmowanego dożylnie (6 badań, 683 uczestników, RR=1,11 [95%CI: 0,74; 1,68]). Infekcje wywołane wirusem *Herpes zoster* występowały nieistotnie statystycznie rzadziej u osób przyjmujących mykofenolan mofetylu w porównaniu do osób z grupy przyjmującej cyklofosfamid dożylnie (4 badania, 613 uczestników, RR=1,35 [95%CI: 0,71; 2,58]). Biegunka występowała istotnie statystycznie częściej u osób przyjmujących mykofenolan mofetylu (3 badania, 569 uczestników, RR=2,53 [95%CI: 1,54; 4,16]), ale nie obserwowano różnic w wymiotach (2 badania, 522 uczestników, RR=0,54 [95%CI: 0,24; 1,24]);

- mykofenolan mofetylu + takrolimus vs cyklofosfamid: mykofenolan mofetylu w połączeniu z takrolimusem w porównaniu do cyklofosfamidu przyjmowanego dożylnie wiąże się z istotnie statystycznie większą liczbą pacjentów, dla których zostały osiągnięte następujące punkty końcowe: całkowita remisja nerkowej manifestacji SLE (RR=4,33 [95%CI: 1,45; 12,91]) oraz całkowitą remisją proteinurii (RR=4,33 [95%CI: 1,45; 12,91]). Niemniej jednak otrzymane wyniki mają szerokie przedziały ufności oraz dane te pochodzą z jednego, małego badania, rekrutującego głównie Azjatów (n=40). Obserwowano również istotnie statystycznie większe zmniejszenie proteinurii, w grupie osób otrzymującej mykofenolan mofetylu w porównaniu do osób otrzymujących cyklofosfamid dożylnie, (MD=-5,89 [95%CI: -7,01; -4,77]).
- rytuksymab vs inne leki immunosupresyjne (m.in. cyklofosfamid): w dwóch odnalezionych w ramach przeglądu badaniach porównywano dodanie rytuksymabu do mykofenolanu mofetylu lub cyklofosfamidu podawanego dożylnie versus rytuksymab lub mykofenolan mofetylu w monoterapii. Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie w żadnym z ocenianych punktów końcowych dotyczących zarówno remisji, jak i zdarzeń niepożądanych.

#### Terapia podtrzymująca

- cyklofosfamid vs inne leki immunosupresyjne: porównując cyklofosfamid do azatiopryny nie odnotowano żadnych różnic istotnych statystycznie w żadnym z punktów końcowych dotyczących nerek oraz w zdarzeniach niepożądanych. Porównując cyklosporynę z cyklofosfamidem podawanym dożylnie odnotowano istotnie statystycznie niższą proteinurię (1 badanie, 38 uczestników, MD=-0,27 [95%CI: -0,43; -0,11]), ale istotnie statystycznie niższy klirens kreatyniny (MD=-15,70 [95%CI: -23,71; -7,69]).

#### **Wnioski autorów przeglądu:**

Mykofenolan mofetylu jest tak samo skuteczny jak cyklofosfamid w osiągnięciu remisji w toczniowym zapaleniu nerek, ale jest bezpieczniejszy oraz jego stosowanie jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności jajników.

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Jako ograniczenie przeglądu autorzy wymieniają heterogeniczność badań, inne definicje remisji, sposób raportowania wyników w badaniach, krótkie okresy obserwacji (średni czas potrzebny do osiągnięcia remisji przy stosowaniu cyklofosfamidu to 10 miesięcy, a 10 badań porównujących mykofenolan mofetylu z cyklofosfamidem miało okresy obserwacji o długości 6 miesięcy), różne drogi podawania i schematy stosowania leków (autorzy wskazują m.in. porównanie mykofenolanu mofetylu z cyklofosfamidem).

## 6.1.2.6. Poliradikuloneuropatia

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną azatiopryny w leczeniu przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania:
<p><i>Mahdi Rogers 2013</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> GBS/CIDP Foundation International</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny wszystkich RCT oraz quasi-RCT dotyczących stosowania leków immunosupresyjnych oraz immunomodulujących w leczeniu przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. <i>chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy</i>, CIDP), z wyłączeniem GKS, immunoglobulin podawanych dożylnie oraz wymiany osocza, które są opisane w innych przeglądach systematycznych The Cochrane Collaboration</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register (data odcięcia: 9 lipca 2012 r., CENTRAL (2012, Issue 6 in The Cochrane Library), MEDLINE (od stycznia 1977 r. do lipca 2012 r.), EMBASE (od stycznia 1980 r. do lipca 2012 r.), LILACS (od stycznia 1982 r. do lipca 2012 r.) oraz CINAHL Plus (od stycznia 1982 r. do lipca 2012 r.)</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby w każdym wieku, które spełniały kryteria definicji CIDP wg <i>American Academy of Neurology Committee</i> lub <i>the Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society</i></p> <p><b>Interwencja:</b> leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, cyklosporyny, mykofenolan mofetylu, etanercept, rytuksymab alemtuzumab), terapie immunomodulujące (IFNa, IFNb, autologiczny przeszczep szpku). Wyłączano badania oceniające kortykosteroidy, wymianę osocza lub immunoglobuliny podawane dożylnie, z wyłączeniem przypadków kiedy były one podawane łącznie z ocenianą w przeglądzie interwencją</p> <p><b>Komparatory:</b> j.w.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiany w niepełnosprawności uczestników co najmniej rok po randomizacji mierzone za pomocą skal stworzonych oraz zwalidowanych na potrzeby badań z osobami chorymi na CIDP, zmiany w niepełnosprawności mierzone 4 tygodnie lub więcej od momentu randomizacji, zmiany w pogorszeniu dysfunkcji neuropatycznych rok po randomizacji, zmiany w maksymalnej szybkości przewodzenia w neuronach ruchowych oraz amplitudzie potencjału czynnościowego mięśni rok po randomizacji (gdy badany był więcej niż jeden nerw, podawano średnią z wyników badań wszystkich nerwów), dla pacjentów otrzymujących kortykosteroidy lub immunoglobuliny dożylnie punktem końcowym była ilość ww. leków, którą otrzymali co najmniej rok po randomizacji, liczba osób z jednym lub więcej ciężkim zdarzeniem niepożądanym podczas pierwszego roku po randomizacji</p> <p><b>Metodyka:</b> RCT i quasi-RCT</p> <p><b>Inne:</b> b.d.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 badania eksperymentalne (jedno dotyczące azatiopryny, jedno dotyczące metotreksatu oraz dwa badania dotyczące zastosowania immunomodulującego interferonu beta). Ponieważ odnaleziono tylko 4 badania eksperymentalne, postanowiono opisać również badania obserwacyjne.</p> <p>Badanie dotyczące azatiopryny, to niezaślepienie badanie <i>Dyck 1985</i> porównujące przyjmowanie azatiopryny w dawce 2 mg/kg oraz prednizonu (14 os. dorosłych) z przyjmowaniem samego prednizonu (13 os.). Okres podawania interwencji trwał co najmniej 9 miesięcy.</p>

**Kluczowe wyniki:**Badania eksperymentalne

W badaniu Dyck 1985 brano pod uwagę dwa punkty końcowe zbliżone do tych z kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego, tj.:

- zmiany w pogorszeniu dysfunkcji neuropatycznych rok po randomizacji (mierzone w skali podobnej do *The Mayo Neuropathy Disability Scale*) – po 9 miesiącach zaobserwowano poprawę o medianie 29 punktów (zakres: 49-84) w grupie przyjmującej azatioprynę + prednizon, w porównaniu do grupy osób przyjmujących sam prednizon, gdzie odnotowano poprawę średnio o 30 punktów (zakres: 20-104). Nie podano informacji o istotności statystycznej uzyskanych wyników,
- zmiany w maksymalnej szybkości przewodzenia w neuronach ruchowych oraz amplitudzie potencjału czynnościowego mięśni rok po randomizacji – po 9 miesiącach mediana maksymalnej szybkości przewodzenia w neuronach ruchowych oraz amplitudy potencjału czynnościowego mięśni w nerwach tj. łokciowym, pośrodkowym oraz strzałkowym wskazywała na małe zmiany w obu grupach. Zmiany nie były istotne statystycznie. W publikacji nie wskazano, czy zmiana ta świadczy o poprawie, czy o pogorszeniu. Średnie zmiany ze wszystkich badanych nerwów nie mogły być wyliczone na podstawie dostępnych danych. Zdarzenia niepożądane nie były raportowane.

Badania obserwacyjne

**Komentarz analityków Agencji:** autorzy przeglądu nie przedstawili żadnych kryteriów selekcji dla badań obserwacyjnych. Wiąże się to z dużym ryzykiem wybiórczego przedstawienia danych i niepewnością wniosków płynących z przedstawionych poniżej wyników.

Azatiopryna

- azatiopryna może powodować nudności, wymioty, biegunkę oraz reakcje alergiczne, tj. wysypkę, które uniemożliwiają kontynuację leczenia u około 10% pacjentów. Azatiopryna może również powodować leukopenię, zmiany funkcjonowania wątroby, teoretyczne ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych, jak również prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażeń;
- duże, retrospektywne badanie kohortowe dotyczące leków immunosupresyjnych stosowanych w chorobach autoimmunologicznych oczu nie wykazało zwiększonej częstości występowania nowotworów u osób stosujących leki antymetaboliczne, tj. azatioprynę, metotreksat, czy też mykofenolan mofetylu po 17316 pacjentolatach;
- obserwacje z opisów przypadków oraz serii opisów przypadków dostarczają niewielkiej ilości informacji na temat skuteczności azatiopryny w CIDP;
- w 1981 w jednej z publikacji opisano azatioprynę podawaną w dawkach 3 mg/kg raz dziennie. Autorzy publikacji stwierdzili, że efekt może być widoczny pomiędzy 1., a 12. tygodniem stosowania leczenia. Raportowano poprawę do 90-95% stanu normalnego u 3 na 4 pacjentów z CIDP opornych na sterydy. Autorzy publikacji twierdzili również, że azatiopryna wykazuje efekt polegający na możliwości obniżenia stosowanej dawki GKS (ang. *steroid-sparing effect*), u pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie sterydami;
- w jednym z opisów serii przypadków 92 pacjentów z CIDP, siedmiu otrzymywało azatioprynę i u czterech z nich zaobserwowano poprawę w 6-stopniowej skali niepełnosprawności o co najmniej jeden punkt;
- w opisie serii przypadków 59 osób wskazano, że 56 (95%) z nich reaguje na leczenie lekami immunosupresyjnymi, które rozpoczynało się od prednizonu, z późniejszym dołączeniem do schematu leczenia azatiopryny, w przypadku nawrotu choroby lub słabej odpowiedzi na prednizon (w publikacji nie sprecyzowano ile pacjentów przyjmowało ostatecznie azatioprynę);
- w jednym z badań autor twierdzi, na bazie własnych doświadczeń (nie przedstawia ku temu żadnych dowodów), że niskie dawki azatiopryny (1 mg/kg) oraz prednizolonu (0,25 to 0,5 mg/kg) zapobiegają nawrotom choroby, zwłaszcza u pacjentów, którzy wykazują słabą odpowiedź na leczenie dożylnie immunoglobulinami;
- w wielośrodkowym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym we Włoszech brało udział 158 osób z CIDP leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym 77 osób leczonych azatiopryną. U 21 z nich zaobserwowano poprawę.

Cyklofosfamid



- w jednej z publikacji opisano, że 4 pacjentów, u których odnotowano pogorszenie choroby, mimo leczenia kortykosteroidami, podano cyklofosfamid (w dawce 50-150 mg/dzień przez okres od 2 do 9 miesięcy) i uzyskano u tych osób stałą poprawę;
- w jednym z opisów przypadku autorzy opisali, że uzyskano korzyści z leczenia cyklofosfamidem (w dawce 2 mg/kg) u jednego pacjenta, u którego zastosowano to leczenie;
- w jednej z publikacji opisano, że odnotowano poprawę u 4 z 5 leczonych pacjentów, jednak nie podano dawki ani drogi podania cyklofosfamidu;
- w jednej z publikacji opisano, że leczono 36 pacjentów, po kolei próbując skuteczności poszczególnych metod terapii, tj.: kortykosteroidami, dożylnym podaniem immunoglobulin, wymianą osocza oraz ostatecznie cyklofosfamidem (podawanym doustnie w dawce 2mg/kg/dzień przez okres od 6 do 12 miesięcy. Trzech pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na próby leczenia lekami innymi niż cyklofosfamid, nie zareagowało również i na ten lek;
- w jednej z publikacji opisano, że podawano wysokie dawki cyklofosfamidu 4 pacjentom z CIDP, którzy nie zareagowali odpowiednio na inne leczenie. Cyklofosfamid był podawany w dawce 200 mg/kg przez 4 dni. Leczenie było przeprowadzane z wymuszaniem diurezy oraz podawaniem 2-merkaptioetanosulfonianu sodu, który miał zapobiec krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego. U wszystkich czterech pacjentów uzyskano poprawę w obrębie funkcjonowania oraz pacjenci ci mogli zaprzestać przyjmowania innych leków na CIDP. Raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie u 4 osób, zakażenia, przemijający brak miesiączki, przemijająca niewydolność nerek, niewydolność serca, zapalenie błony śluzowej oraz biegunka;
- po okresie obserwacji o medianie 2,9 roku, 4 pacjentów z opisanych w publikacji powyżej oraz jednego dodatkowego pacjenta odnotowano: u 4 z 5 pacjentów poprawę w skali *Modified Rankin* oraz u 3 z 5 pacjentów uzyskało zwiększoną amplitudę potencjału czynnościowego;
- największy z odnalezionych opis serii przypadków, obejmował 15 osób. Leczone one były dożylnymi bolusami cyklofosfamidu (w dawce 1g/m<sup>2</sup>p.c./miesiąc przez okres maksimum 6 miesięcy), łącznie ze wzmożoną kontrolą, aby uniknąć odwodnienia oraz premedykacją przeciwko nudnościom. U 12 pacjentów uzyskano znaczną poprawę, u 11 poprawę do osiągnięcia stanu. U 3 pacjentów nie uzyskano żadnych efektów, a u 1 pacjenta stan się pogorszył. U sześciu pacjentów wystąpiły mniejsze zdarzenia niepożądane, a u dwóch łysienie. U żadnej z osób nie zaobserwowano krwimoczu, przedłużonej mielosupresji lub nowotworu, czyli zdarzeń niepożądanych, których wystąpienia obawiamy się przy stosowaniu wysokich dawek cyklofosfamidu. Dodatkowymi zaraportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zwiększona podatność na infekcje oraz niewydolność jajników.

#### **Wnioski autorów przeglądu:**

Żadne z odnalezionych badań eksperymentalnych nie było wystarczające, aby potwierdzić lub zaprzeczyć małym/umiarkowanym korzyściom lub szkodliwości opisywanego leczenia. Wnioski płynące z opisów przypadków oraz serii przypadków nie są wystarczające do potwierdzenia lub zaprzeczenia skuteczności leczenia, m.in. azatiopryną, więc potrzebne są dalsze badania dotyczące skuteczności opisywanych w przeglądzie leków w terapii osób z CIDP.

## **6.2. Bezpieczeństwo stosowania**

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu w chorobach autoimmunologicznych pochodzące z włączonych do raportu przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdz.6.1.2. *Przeglądy systematyczne*.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

#### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Endoxan, Imuran i Azathioprine VIS:**

- ***Działania niepożądane***

Poniżej w tabeli zostały przedstawione działania niepożądane wymienione w Charakterystykach Produktów Leczniczych, które występowały bardzo często lub często. Szczegółowy opis działań niepożądanych



przedstawiono w rozdziale 9.4. *Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji*

**Tabela 11. Wszystkie odnotowane działania niepożądane związane z zastosowaniem ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych**

<b>Azathioprine VIS (azatiopryna)</b>	<p>Częstości występowania bardzo często oraz często zdefiniowano jako liczba przypadków, kolejno: <math>\geq 1/10</math> oraz <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>.</p> <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</u> Może wystąpić uszkodzenie szpiku: bardzo często leukopenia, często małopłytkowość.</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u> Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym często: gorączka, bóle mięśni i stawów.</p> <p><u>Zaburzenia naczyniowe:</u> Często spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u> Często zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadalność, niezbyt często biegunkę. Po pierwszym podaniu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach. U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, niezbyt często odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku.</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</u> Często odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości. W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.</p> <p><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):</u> U chorych długotrwałe leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.</p>
<b>Imuran (azatiopryna)</b>	<p>Dla tego produktu leczniczego brak współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Może ona zależeć od wskazań. Przyjęto następujące kryteria dla sklasyfikowania częstości ich występowania: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>); bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10000</math>).</p> <p><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u> <i>Bardzo często:</i> zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> <i>Bardzo często:</i> zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia. <i>Często:</i> małopłytkowość.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> <i>Często:</i> nudności. U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Można temu zapobiec podając tabletki po posiłkach.</p>
<b>Endoxan (cyklofosfamid)</b>	<p>Zmiany w zawartości tabeli dotyczącej częstości występowania działań niepożądanych:</p> <p>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) odnotowywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci zahamowania czynności szpiku kostnego, leukopenii i neutropenii,</li> <li>▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci immunosupresji,</li> <li>▪ zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności i wymiotów,</li> <li>▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci łysienia,</li> <li>▪ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci zapalenia pęcherza i krwinkomoczu,</li> <li>▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci gorączki.</li> </ul> <p>Często (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/100</math>) odnotowywano:</p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zakażeń,</li><li>▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci gorączki neutropenicznej,</li><li>▪ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci krwotocznego zapalenia pęcherza i krwi w moczu,</li><li>▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci dreszczy, stanów astenii, zmęczenia, osłabienia, złego samopoczucia i zapalenia błony śluzowej.</li></ul>
--	--

### **Komunikaty bezpieczeństwa**

W dniu 18.03.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji na temat bezpieczeństwa stosowania laków szczelinowych u dzieci na stronach:

- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)),
- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)),
- *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym raporcie.

## 7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

## 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 12. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ocenianych produktów leczniczych wg EAN

Sub. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania ref. lub oznaczenie załącznika ze wskazaniami	Wskazania off-label (oceniane wskazania oznaczono przez podkreślenie)	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>											
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,03	29,1	29,1	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
		50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819		22,03	29,1	29,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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; <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u> ; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61		18,57	17,46	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	1,11	
	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61		18,57	17,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż	ryczałt	4,31	

Sub. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania ref. lub oznaczenie załącznika ze wskazaniami	Wskazania off-label (oceniane wskazania oznaczono przez podkreślenie)	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u> ; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL		
	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810		50,11	61,75	58,2	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	3,55
		100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810		50,11	61,75	58,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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; <u>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</u> ; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc -	ryczałt	7,11

Sub. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania ref. lub oznaczenie załącznika ze wskazaniami	Wskazania off-label (oceniane wskazania oznaczono przez podkreślenie)	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									w przypadkach innych niż określone w ChPL		
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
		50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814		72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<u>choroby autoimmunizacyjne</u> ; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
<b>Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>											
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	nd.	76,15	C.13		bezpłatny	0
		1 fioł. po 10 ml	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58		15,31	C.13		bezpłatny	0
	1 fioł. po 75 ml	5909990241019	54,96		57,71		C.13		bezpłatny	0	

## 7.2. Wydatki NFZ na finansowanie ocenianych technologii w Polsce

### Opis metody prognozowania wydatków oraz ograniczenia analizy

Prognozę wydatków oparto na danych DGL NFZ (za IkarPro.pl) z okresu grudzień 2012 – listopad 2015. DGL NFZ sprawozdaje dane wg EAN z podziałem na refundację apteczną i szpitalną, zatem prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą NFZ nie zbiera danych na temat wskazania w jakim dane opakowanie jest refundowane. Stanowi to niewątpliwie najpoważniejsze ograniczenie analizy, jednak alternatywą byłoby jedynie nieprzedstawienie żadnych oszacowań.

Poziomy wydatków z początku obowiązywania ustawy refundacyjnej mogą charakteryzować się pewnymi specyficznymi zaburzeniami i obniżyć dokładność prognozy, dlatego też zdecydowano się wykorzystać dane z ostatnich trzech lat. Przyjęcie trzyletniego okresu obserwacji pozwala, wg powszechnie przyjętej dobrej praktyki, przedstawić prognozę maksymalnie na rok, co wystarcza do wypełnienia celu niniejszego opracowania. Należy jednak zaznaczyć, że dostępna seria danych, nawet jeśli wykorzystać dane od stycznia 2012 roku, jest dość krótka – jest to kolejne ograniczenie niniejszej prognozy.

Miesięczne wydatki wyrównano stosując kwartalną i roczną średnią ruchomą, co pozwoliło usunąć wpływ zaburzeń sezonowych. Rozkład wyrównanych sezonowo wydatków NFZ w latach poprzednich może sugerować liniowy charakter zależności. Do danych wyrównanych w schemacie rocznym dopasowano metodą najmniejszych kwadratów linię prostą. Z uwagi na dobre dopasowanie oraz pilny charakter analizy odstąpiono od testowania wpływu bardziej wyrafinowanych metod wyrównania sezonowego. Sprawdzono wpływ pominięcia pierwszych jedenastu obserwacji na prognozę (tj. tych, dla których średnia ruchoma jest liczona na mniej niż 12 obserwacjach pierwotnych).

Najważniejsze wyniki analizy wydatków zaprezentowano poniżej. Wyniki szczegółowe, w tym wydatki miesięczne, znajdują się na dołączonej do raportu płycie CD<sup>1</sup>.

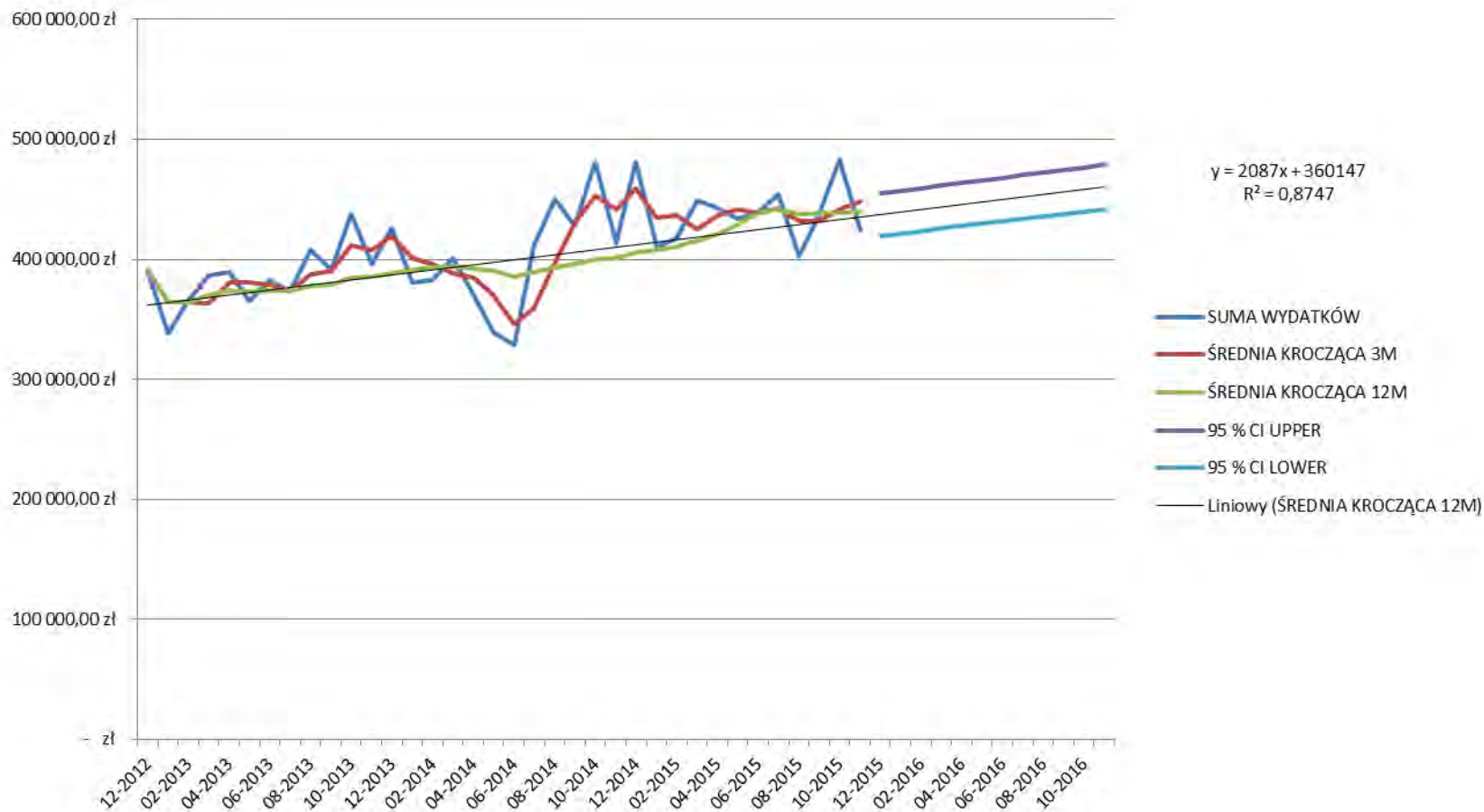
---

<sup>1</sup> Plik AOTMiT\_OT\_434\_8\_2016\_azatiopryna\_cyklofosfamid.xlsx



**Azatiopryna (grupa 140.0)**

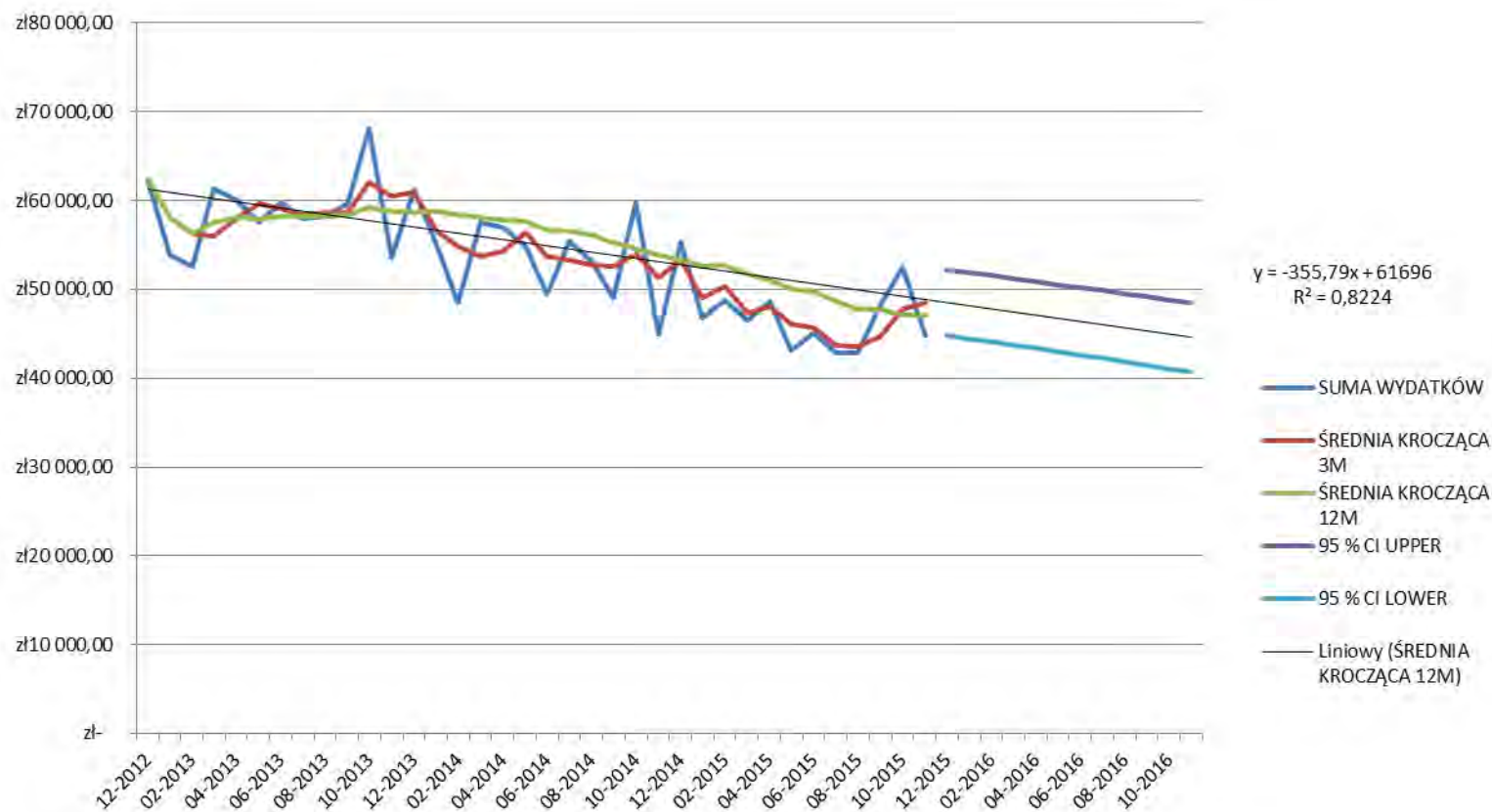
Wydatki na refundację apteczną w grupie limitowej azatiopryny, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie grudzień 2014 – listopad 2015 5,28 mln zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły 440 tys. zł (95% CI 424-456 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie grudzień 2015 – listopad 2016, wynoszą 5,39 mln zł (95% CI 5,17-5,60 mln zł). Prognozowany jest zatem niewielki (2%) wzrost wydatków na refundację apteczną azatiopryny rok do roku. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 4%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 87% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.



Rysunek 1. Azatiopryna (grupa 140.0) - wydatki w okresie 12.2012-11.2015, prognoza 12.2015-11.2016

**Cyklofosfamid (grupa 117.1)**

Wydatki na refundację apteczną w grupie limitowej cyklofosfamidu, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie grudzień 2014 – listopad 2015 566 tys. zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły 47 tys. zł (95% CI 45-50 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie grudzień 2015 – listopad 2016 wynoszą 559 tys. zł (95% CI 513-604 tys. zł). Prognozowany jest zatem niewielki (1%) spadek wydatków na refundację apteczną cyklofosfamidu rok do roku. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego spadku wydatków o 8%. Spadek wydatków może być częściowo związany z refundacją cyklofosfamidu p.o. również na wykazie leków stosowanych w chemioterapii, tj. zastępowaniu wydatków na refundację apteczną przez refundację szpitalną. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 82% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.



Rysunek 2. Cyklofosfamid (grupa 140.0) - wydatki w okresie 12.2012-11.2015, prognoza 12.2015-11.2016

## 8. Podsumowanie

### Wyniki analizy klinicznej i odszukanych rekomendacji klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono przeglądy systematyczne jedynie dla następujących jednostek chorobowych:

- pęcherzyca zwykła (*Atzmony 2015*),
- choroba Leśniowskiego-Crohna (*Chande 2015, Hazlewood 2015*),
- stwardnienie rozsiane (*Filippini 2015*),
- bielactwo (*Whitton 2015*),
- toczeń rumieniowaty układowy (*Pego-Reigosa 2013, Henderson 2013*),
- przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (*Mahdi Rogers 2013*), należąca do autoimmunologicznych chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego (podobnie do zespołu Guillaina-Barrego, którego poszukiwano zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia).

W przypadku pozostałych jednostek chorobowych należy odwołać się do poprzedniego raportu Agencji AOTM-OT-434-36/2013.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, iż leki będące przedmiotem zlecenia mają swoje zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, szczególnie dotyczy to jednostek chorobowych znajdujących się w kręgu reumatologii. Lek wymieniane są w podręcznikach medycyny jako standardowe leczenie w tych jednostkach chorobowych.

### Pęcherzyca zwykła:

#### *Atzmony 2015*

Zastosowanie terapii adjuwantowej było związane ze zmniejszeniem odsetka nawrotów, szczególnie dla azatiopryny, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu. Dla azatiopryny i cyklofosfamidu obserwowano także pozytywny efekt „steroid-sparing effect” polegający na możliwości obniżenia stosowanej dawki GKS. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy terapią adjuwantową i GKS a monoterapią GKS w liczbie zgonów lub przerwaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przeglądu wspierają zasadność stosowania terapii adjuwantowej z GKS w leczeniu pęcherzyca, jednak nie określają optymalnej strategii leczenia.

Komentarz analityków Agencji: wśród ograniczeń przeglądu należy wskazać heterogeniczność badań (różne leki stosowane w terapii adjuwantowej, różne drogi podania, różne dawki leków pomiędzy badaniami, różnice w populacjach pacjentów pomiędzy badaniami).

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

#### *Chande 2015*

Dowody o niskiej jakości sugerują, że azatiopryna jest bardziej skuteczna niż placebo w podtrzymaniu remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Pomimo, że azatiopryna wydaje się być skuteczna w podtrzymaniu remisji, jej wykorzystanie może być ograniczone ze względu na zdarzenia niepożądane. Niskiej jakości dane sugerują, że azatiopryna wykazuje przewagę nad budezonidem w podtrzymaniu remisji, jednak ze względu na fakt, że te dane pochodzą z jednego małego badania o wysokim ryzyku błędu, należy te wyniki interpretować z ostrożnością. Żaden wniosek odnośnie do porównania azatiopryny z aktywnym leczeniem nie został wyciągnięty ze względu na dowody o niskiej i bardzo niskiej jakości. Niezbędne jest odpowiednio zaprojektowane badanie dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny/6-MP i innego aktywnego leczenia. Wymagane są dalsze badania dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny z infliksymabem oraz innych leków biologicznych i określenie optymalnej strategii leczenia dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o łagodnym przebiegu.

#### *Hazlewood 2015*

Azatiopryna/6-MP nie różniła się względem placebo w leczeniu indukcyjnym choroby Leśniowskiego-Crohna. Wniosek ten jest spójny z wytycznymi klinicznymi, które nie zalecają stosowania leków immunosupresyjnych w monoterapii terapii indukcyjnej.

Azatiopryna/6-MP są lepsze niż placebo w podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, jednak ich skuteczność jest niższa niż adalimumabu, infliksymabu oraz infliksymabu z azatiopryną.

Wyniki przeglądu, wg jego autorów, powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu wykonania porównania pośredniego, braku badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, i heterogeniczności pomiędzy badaniami (ciężkości choroby, populacji pacjentów, ryzyka błędu, wcześniejszego leczenia).

### **Stwardnienie rozsiane**

*Filippini 2015*

Stosunek korzyści do ryzyka w zastosowaniu azatiopryny jest niepewny, jednakże może być ona skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji od 24 do 36 mies. u osób z postacią RRSM w porównaniu z placebo.

Pomimo braku przekonujących danych dotyczących skuteczności, wskazano, że cyklofosfamid mają korzystny stosunek korzyści do ryzyka u osób z postacią RRSM.

Żadna z ocenianych interwencji nie była skuteczna w zmniejszaniu progresji niepełnosprawności u osób z postacią postępująca SM. Efekty kliniczne rozważanych interwencji w okresie obserwacji powyżej 2 lat są niepewne.

### **Bielactwo**

*Whitton 2015*

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono pewne dowody pochodzące z poszczególnych badań, które wspierają zastosowanie obecnie istniejących metod leczenia bielactwa, jednak przydatność tych badań jest ograniczona ze względu na zastosowanie różnej metodyki badań, pomiaru zróżnicowanych punktów końcowych oraz braku wyników mierzących jakość życia. Autorzy przeglądu twierdzą, że potrzebne są badania, które w odpowiednim okresie obserwacji zmierzają utrzymywanie się osiągniętej repigmentacji ciała oraz randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości mierzące w sposób wystandaryzowany m.in. jakość życia pacjentów.

### **Toczeń rumieniowaty**

*Pego-Reigosa 2013*

Dowody na użycie cyklofosfamidu w nienerkowych manifestacjach toczenia rumieniowatego układowego są oparte na badaniach o dużej liczbie chorych, w porównaniu do dowodów z badań oceniających zastosowanie innych niebiologicznych leków immunosupresyjnych. W porównaniu do innych leków, dane dla cyklofosfamidu pochodzą z RCT, zwłaszcza w przypadku zespołu neuropsychiatrycznego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. Niemniej jednak, wyniki tylko dla niewielkiego odsetka pacjentów przyjmujących cyklofosfamid pochodzą z badań o wysokiej jakości.

*Henderson 2013*

Mykofenalan mofetylu jest tak samo skuteczny jak cyklofosfamid w osiągnięciu remisji w toczniowym zapaleniu nerek, ale jest bezpieczniejszy oraz jego stosowanie jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności jajników.

Komentarz analityków Agencji: Jako ograniczenie przeglądu autorzy wymieniają heterogeniczność badań, inne definicje remisji, sposób raportowania wyników w badaniach, krótkie okresy obserwacji (średni czas potrzebny do osiągnięcia remisji przy stosowaniu cyklofosfamidu to 10 miesięcy, a 10 badań porównujących mykofenalan mofetylu z cyklofosfamidem miało okresy obserwacji o długości 6 miesięcy), różne drogi podawania i schematy stosowania leków (autorzy wskazują m.in. porównanie mykofenalanu mofetylu z cyklofosfamidem).

### **Poliradikuloneuropatia**

*Mahdi Rogers 2013*

Żadne z odnalezionych badań eksperymentalnych nie było wystarczające, aby potwierdzić lub zaprzeczyć małym/umiarkowanym korzyściom lub szkodliwości opisywanego leczenia. Wnioski płynące z opisów przypadków oraz serii przypadków nie są wystarczające do potwierdzenia lub zaprzeczenia skuteczności leczenia, m.in. azatiopryną, więc potrzebne są dalsze badania dotyczące skuteczności opisywanych w przeglądzie leków w terapii osób z CIDP.

**Prognoza wydatków NFZ***Azatiopryna (grupa 140.0)*

Wydatki na refundację apteczną w grupie limitowej azatiopryny, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie grudzień 2014 – listopad 2015 5,28 mln zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły 440 tys. zł (95% CI 424-456 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie grudzień 2015 – listopad 2016, wynoszą 5,39 mln zł (95% CI 5,17-5,60 mln zł).

*Cyklofosfamid (grupa 117.1)*

Wydatki na refundację apteczną w grupie limitowej cyklofosfamidu, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie grudzień 2014 – listopad 2015 566 tys. zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły 47 tys. zł (95% CI 45-50 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie grudzień 2015 – listopad 2016 wynoszą 559 tys. zł (95% CI 513-604 tys. zł).

Należy mieć na uwadze, iż ze względu na charakter raportowanych na stronie NFZ danych, prognozy te dotyczą wszystkich refundowanych wskazań aptecznych, co stanowi jednocześnie ograniczenie tej analizy.



## 9. Załączniki

### 9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-OT-434-36/2013. Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

### 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#84	Search (((((((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND (((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND ( ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ) AND ( English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Polish[lang] ) ))) AND (((Guideline[pt] OR (Consensus Development Conference[pt] OR (guideline*[ti] OR (guidance*[ti] OR (standards[t] OR (recommendation*[t] OR (consensus[ti] OR (Scientific Integrity Review[pt] OR (systematic*[tiab] OR (literature-review*[tiab] OR (Technology Assessment, Biomedical[mh] OR (technology-assessment*[tiab] OR (HTA[tiab] OR (Meta-Analysis[pt] OR (meta-anal*[tiab] OR (metaanal*[tiab] OR (pooled[tiab] OR (literature-search*[tiab] OR (search-strateg*[tiab] OR (critical-apprai*[tiab] OR ("critical review"[tiab] ))) AND ( ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ) AND ( English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Polish[lang] ) ))) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14; English; French; German; Polish	91
#83	Search ((Guideline[pt] OR (Consensus Development Conference[pt] OR (guideline*[t] OR (guidance*[t] OR (standards[ti] OR (recommendation*[t] OR (consensus[ti] OR (Scientific Integrity Review[pt] OR (systematic*[tiab] OR (literature-review*[tiab] OR (Technology Assessment, Biomedical[mh] OR (technology-assessment*[tiab] OR (HTA[tiab] OR (Meta-Analysis[pt] OR (meta-anal*[tiab] OR (metaanal*[tiab] OR (pooled[tiab] OR (literature-search*[tiab] OR (search-strateg*[tiab] OR (critical-apprai*[tiab] OR ("critical review"[tiab] ))) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14; English; French; German; Polish	132129
#82	Search (((((((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND (((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14; English; French; German; Polish	1009
#81	Search (((((((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND ( "2013/10/28"[Pdat] : "2016/03/14"[Pdat] ))) AND (((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious	1007

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] )) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14; English; French; German	
#80	Search (((((((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) AND (((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmune*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] )) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14; English; French	988
#79	Search (((((((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) AND (((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmune*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] )) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14; English	965
#78	Search (((((((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) AND (((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmune*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] )) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	1074
#77	Search (((("Azathioprine"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (azathioprine AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] ))) OR (Cyclophosphamide AND ( "2013/10/28"[PDat] : "2016/03/14"[PDat] )) Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	5689
#76	Search Cyclophosphamide Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	4576
#75	Search "Cyclophosphamide"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	2087
#73	Search azathioprine Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	1355
#72	Search "Azathioprine"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	492



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
<a href="#">#70</a>	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh]) OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Dermatomyositis"[Mesh]) OR "Pemphigus"[Mesh]) OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR "Albinism"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/10/28 to 2016/03/14	<a href="#">44159</a>
<a href="#">#69</a>	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR ulcerative colitis) OR "Crohn Disease"[Mesh]) OR Crohn's disease) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR autoimmune hemolytic anemia) OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Multiple Sclerosis) OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome) OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR Myasthenia Gravis) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Dermatomyositis"[Mesh]) OR "Pemphigus"[Mesh]) OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR "Albinism"[Mesh]	<a href="#">537226</a>
<a href="#">#68</a>	Search "Albinism"[Mesh]	<a href="#">3126</a>
<a href="#">#67</a>	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	<a href="#">97957</a>
<a href="#">#65</a>	Search "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]	<a href="#">3139</a>
<a href="#">#63</a>	Search "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]	<a href="#">7360</a>
<a href="#">#61</a>	Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	<a href="#">2691</a>
<a href="#">#59</a>	Search "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	<a href="#">10849</a>
<a href="#">#57</a>	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	<a href="#">51451</a>
<a href="#">#54</a>	Search "Pemphigus"[Mesh]	<a href="#">7354</a>
<a href="#">#52</a>	Search "Dermatomyositis"[Mesh]	<a href="#">6747</a>
<a href="#">#50</a>	Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh]	<a href="#">17584</a>
<a href="#">#48</a>	Search "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]	<a href="#">1868</a>
<a href="#">#46</a>	Search Myasthenia Gravis	<a href="#">15692</a>
<a href="#">#45</a>	Search "Myasthenia Gravis"[Mesh]	<a href="#">13419</a>
<a href="#">#43</a>	Search Guillain-Barre Syndrome	<a href="#">7998</a>
<a href="#">#42</a>	Search "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]	<a href="#">3853</a>
<a href="#">#40</a>	Search Multiple Sclerosis	<a href="#">68377</a>
<a href="#">#39</a>	Search "Multiple Sclerosis"[Mesh]	<a href="#">46962</a>
<a href="#">#37</a>	Search Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	<a href="#">7847</a>
<a href="#">#36</a>	Search "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	<a href="#">5158</a>
<a href="#">#34</a>	Search autoimmune hemolytic anemia	<a href="#">6531</a>
<a href="#">#33</a>	Search "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]	<a href="#">5244</a>
<a href="#">#31</a>	Search Crohn's disease	<a href="#">44468</a>
<a href="#">#30</a>	Search "Crohn Disease"[Mesh]	<a href="#">32546</a>
<a href="#">#28</a>	Search ulcerative colitis	<a href="#">38847</a>
<a href="#">#27</a>	Search "Colitis, Ulcerative"[Mesh]	<a href="#">29089</a>
<a href="#">#25</a>	Search (pernicious OR addison OR addison's) AND anemia	<a href="#">6700</a>
<a href="#">#24</a>	Search "Anemia, Pernicious"[Mesh]	<a href="#">5572</a>
<a href="#">#22</a>	Search "gastritis OR gastritides" AND autoimmun*	<a href="#">1026</a>
<a href="#">#21</a>	Search "addison disease" OR "addison's disease"	<a href="#">5147</a>
<a href="#">#20</a>	Search "Addison Disease"[Mesh]	<a href="#">4337</a>

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
<a href="#">#18</a>	Search "diabetes mellitus" AND autoimmune	<a href="#">10079</a>
<a href="#">#17</a>	Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	<a href="#">64428</a>
<a href="#">#16</a>	Search (graves OR basedow) AND disease	<a href="#">18573</a>
<a href="#">#15</a>	Search "Graves Disease"[Mesh]	<a href="#">15254</a>
<a href="#">#13</a>	Search (thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune	<a href="#">9899</a>
<a href="#">#12</a>	Search "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]	<a href="#">8333</a>
<a href="#">#11</a>	Search "Autoimmune Diseases"[Mesh]	<a href="#">405257</a>

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Guillain Barre syndrome/	10005
2	"Guillain-Barre Syndrome".af.	11709
3	myasthenia gravis.af.	14119
4	myasthenia gravis/	13052
5	glomerulonephritis/	17011
6	Anti-Glomerular Basement Membrane Disease.af.	226
7	systemic sclerosis/	17865
8	dermatomyositis/	9210
9	pemphigus/	3330
10	albinism/	2147
11	systemic lupus erythematosus/	57779
12	Sjogren syndrome/	15330
13	autoimmune hepatitis/	8073
14	biliary cirrhosis/	2994
15	sclerosing cholangitis/	2673
16	rheumatoid arthritis/	117579
17	(gastritis or gastritides).af.	32069
18	"autoimmun*".af.	211032
19	17 and 18	1648
20	Addison disease/	2950
21	insulin dependent diabetes mellitus/	79779
22	Graves disease/	14318
23	autoimmune thyroiditis/	3768
24	autoimmune disease/	66157
25	multiple sclerosis/	82890
26	idiopathic thrombocytopenic purpura/	9976
27	autoimmune hemolytic anemia/	5260
28	ulcerative colitis/	44415
29	pernicious anemia/	2357
30	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	512923
31	cyclophosphamide/	147952
32	azathioprine/	67154
33	cyclophosphamide.af.	152439
34	azathioprine.af.	68899
35	31 or 32 or 33 or 34	204969
36	30 and 35	35155
37	limit 36 to (human and embase and (english or french or german or polish) and yr="2013 -Current")	6763

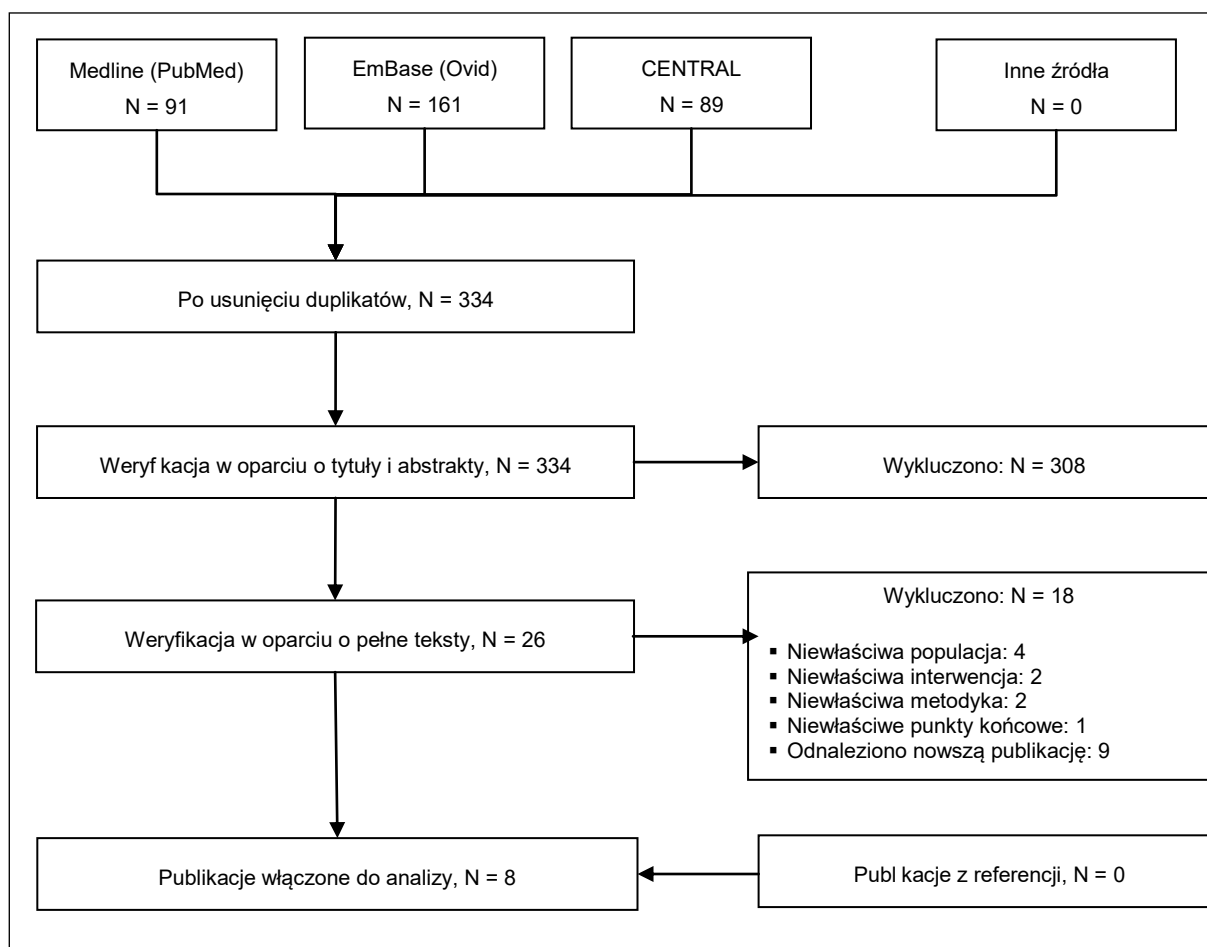
38	limit 37 to (meta analysis or "systematic review")	161
----	--	-----

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees	19
#2	(pernicious or addison or addison's) and anemia	50
#3	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1026
#4	ulcerative colitis	1969
#5	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1104
#6	Crohn's disease	1845
#7	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	5
#8	autoimmune hemolytic anemia	22
#9	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	163
#10	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	253
#11	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2125
#12	multiple sclerosis	5381
#13	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	48
#14	Guillain-Barre Syndrome	270
#15	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	127
#16	Myasthenia Gravis	304
#17	MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees	4
#18	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	320
#19	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	42
#20	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	51
#21	MeSH descriptor: [Albinism] explode all trees	8
#22	Albinism	25
#23	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	579
#24	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	169
#25	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	14
#26	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	248
#27	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	75
#28	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4487
#29	gastritis or gastritides	1804
#30	autoimmun*	2182
#31	#29 and #3	2
#32	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	36
#33	addison disease or "addison's disease"	69
#34	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3534
#35	graves or basedow	1694
#36	disease	197268
#37	#35 and #36	1218
#38	diabetes mellitus and autoimmun*	429
#39	MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees	342
#40	MeSH descriptor: [Thyroiditis, Autoimmune] explode all trees	88
#41	thyroiditis or thyroiditides	243
#42	#41 and #30	151

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#43	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	12420
#44	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #31 or #32 or #33 or #34 or #37 or #38 or #39 or #40 or #42 or #43	21413
#45	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1099
#46	Azathioprine	2570
#47	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4054
#48	Cyclophosphamide	8307
#49	#45 or #46 or #47 or #48	10847
#50	#44 and #49 Publication Year from 2013 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	89

### 9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



### 9.4. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji

Poniżej zostały zaprezentowane różnice w brzmieniu Charakterystyk Produktów Lecznicych pomiędzy obecnymi oraz poprzednimi ich wersjami w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych. Fragmenty ChPL wykorzystane w poprzednich raportach Agencji, które aktualnie mają inne brzmienie, zostały oznaczone na **kolor szary**, umieszczone w nawiasach kwadratowych i napisane **kursywą**. Fragmenty z ChPL ocenianych leków, których w poprzednich ChPL nie było w ogóle, zostały **wyróżnione pogrubioną czcionką**.

W najnowszych wersjach Charakterystyk Produktów Lecznicych zaktualizowano m.in. rozdziały dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, wpływu na płodność, ciążę i laktację,

interakcji z innymi produktami leczniczymi i innymi rodzajami interakcji czy też właściwości farmakologicznych. Dodatkowo, w ChPL dotyczącym produktu leczniczego Azathioprine VIS podano inne niż w starszej wersji ChPL częstości występowania niektórych działań niepożądanych.

**Tabela 16. Opis ocenianego produktu leczniczego Azathioprine VIS (azatiopryna), na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – porównanie starszej i najnowszej wersji ChPL**

<p><b>Wszystkie zarejestrowane wskazania</b></p>	<p>Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami) [poprzednio: <i>Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zwyczajowo kortykosteroidami)</i>].</p> <p><u>W chorobach o podłożu autoimmunologicznym.</u></p> <p>takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzeliowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby;</p> <p>azatioprynę [poprzednio: <i>Azatioprynę VIS</i>] stosuje się, gdy:</p> <p>a) choroby te są odporne na kortykosteroidy,</p> <p>b) kortykosteroidy są przeciwwskazane,</p> <p>lub</p> <p>c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane [poprzednio: <i>trzeba zastosować kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane</i>].</p> <p>U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.</p> <p><u>Po przeszczepieniu narządów</u></p> <p>takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.</p>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania [poprzednio: <i>Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układowych oraz częstości występowania</i>]. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>), często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>), niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>), rzadko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) i bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10000</math>), nieznana (nie można wyliczyć na podstawie posiadanych danych) w tym pojedyncze przypadki.</p> <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</u></p> <p>Może wystąpić uszkodzenie szpiku: bardzo często leukopenia, często małopłytkowość, niezbyt często granulocytopenia i niedokrwistość. Bardzo rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna. [poprzednio: <i>Uszkodzenie szpiku: leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna</i>]</p> <p>U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) może dochodzić do zwiększonej mielosupresji.</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u></p> <p>Obserwowano rzadko zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych [poprzednio: <i>Zwiększona podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych</i>]. Jest to problemem zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową.</p> <p>Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym często: gorączka, bóle mięśni i stawów; rzadko wysypka i wykwity skórne; z częstością nieznaną: złe samopoczucie, zawroty głowy, dreszcze, świąd skóry [poprzednio: <i>Rzadko mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości: złe samopoczucie, zawroty głowy, gorączka, dreszcze, biegunka, bóle mięśni i stawów, zaburzenia rytmu serca, świąd skóry, wysypka i wykwity skórne</i>].</p> <p>W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny lub zmniejszenie dawki do połowy powodowało ustąpienie objawów. W razie wystąpienia nadwrażliwości na azatioprynę należy rozważyć odstawienie leku.</p> <p><u>Zaburzenia naczyniowe:</u></p> <p>Często spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, bardzo rzadko zapalenie naczyń [poprzednio: <i>Zapalenie naczyń, spadki ciśnienia krwi</i>].</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</u></p> <p>Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta. U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi bardzo rzadko opisywano łysienie [poprzednio: <i>U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi opisywano łysienie</i>]. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki leku.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u></p> <p>Często zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jądłowstręt, niezbyt często biegunkę [poprzednio: <i>W pojedynczych przypadkach, zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jądłowstręt</i>]. Po pierwszym podaniu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach.</p> <p>U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, bardzo rzadko odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita [poprzednio: <i>U pacjentów po</i></p>

	<p><i>przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita).</i></p> <p>U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, niezbyt często odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku [poprzednio: <i>U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku</i>].</p> <p>Bardzo rzadko notowano zapalenie trzustki, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita [poprzednio: <i>U nielicznych pacjentów, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelit notowano zapalenie trzustki</i>].</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</u></p> <p>Często odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku [poprzednio: <i>W nielicznych przypadkach odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku</i>]. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości.</p> <p>W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta [poprzednio: <i>W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta</i>]. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyń, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.</p> <p><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):</u></p> <p>U chorych długotrwale leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</u></p> <p>Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.</p>
--	--

**Tabela 17. Opis ocenianego produktu leczniczego Imuran (azatiopryna), na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – porównanie starszej i najnowszej wersji ChPL**

<p><b>Wszystkie zarejestrowane wskazania</b></p>	<p>Imuran jest antymetabolitem o właściwościach immunosupresyjnych. Stosowany jest w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle glikokortykosteroidami) lub procedurami immunosupresyjnymi. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia. Podawany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami często umożliwia zmniejszenie dawek tych leków, ograniczając w ten sposób toksyczność związaną ze stosowaniem ich długotrwale i w dużych dawkach.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Imuran w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami immunosupresyjnymi oraz zabiegami, wskazane jest w celu poprawienia przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak nerki, serce i wątroba, oraz zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów u pacjentów po przeszczepieniu nerek.</p> <p>Imuran stosowany w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innym lekami oraz procedurami, wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwiał zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów,</li> <li>▪ toczeń rumieniowaty układowy,</li> <li>▪ zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe,</li> <li>▪ autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby,</li> <li>▪ pęcherzycę zwykłą,</li> <li>▪ guzkowe zapalenie tętnic,</li> <li>▪ autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną,</li> <li>▪ przewlekłą samoistną plamicę małopłytkową oporną na leczenie.</li> </ul>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Dla tego produktu leczniczego brak współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Może ona zależeć od wskazań. Przyjęto następujące kryteria dla sklasyfikowania częstości ich występowania: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>); bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10000</math>).</p> <p><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u></p> <p><b>Bardzo często:</b> zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p><b>Niezbyt często:</b> zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów.</p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza glikokortykosteroidami, wykazano większą podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, a także występowanie ciężkiego lub nietypowego przebiegu zakażeń wywołanych VZV i innymi czynnikami infekcyjnymi.</p> <p><b>Bardzo rzadko:</b> zgłaszano przypadki PML powiązanej z wirusem JC po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u></p>



*Rzadko:* nowotwory, w tym chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's), nowotwory skóry (czerniaki i nowotwory nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i non-Kaposi), rak szyjki macicy *in situ*, ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja.

Ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych i innych nowotworów, zwłaszcza skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i *non-Kaposi*) oraz raka szyjki macicy *in situ* wzrasta u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Dotyczy to szczególnie biorców przeszczepów podlegających intensywnej immunosupresji, u których należy stosować w leczeniu podtrzymującym najmniejsze skuteczne dawki. Zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych u pacjentów leczonych immunosupresyjnie na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu z ogólną populacją wydaje się, przynajmniej częściowo, związane z chorobą podstawową. Rzadko opisano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (niektóre z nich z towarzyszącymi zmianami chromosomalnymi).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Bardzo często:* zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia.

*Często:* małopłytkowość.

*Niezbyt często:* niedokrwistość.

*Rzadko:* agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwonych krwinek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Imuran może wystąpić zależne od stosowanej dawki, zwykle przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się najczęściej leukopenią, lecz niekiedy również niedokrwistością i małopłytkowością, rzadko agranulocytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Działanie to występuje zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do toksycznego uszkodzenia szpiku, takich jak osoby z niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT), z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów, którym nie zmniejszono dawek produktu leczniczego Imuran, podczas jednoczesnego podawania allopurynolu.

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran obserwowano odwracalne, zależne od dawki zwiększenie średniej objętości krwinek i zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Stwierdzano również megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, lecz ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytrocytarnego występowały rzadko.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*Niezbyt często:* reakcje nadwrażliwości.

*Bardzo rzadko:* zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka.

Opisywano nieliczne przypadki kilku różnych zespołów klinicznych po podaniu produktu leczniczego Imuran, które wydają się spowodowane reakcjami idiosynkratycznymi. Objawy kliniczne obejmują: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, dreszcze, wykwity skórne, wysypkę, zapalenie naczyń, bole mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (patrz: Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych). W wielu przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło związek tych objawów z jego stosowaniem.

Natychmiastowe odstawienie azatiopryny oraz, w razie konieczności, wdrożenie leczenia podtrzymującego krążenie powodowało w większości przypadków całkowite ustąpienie objawów.

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, w których inne ciężkie choroby towarzyszące przyczyniły się do zgonu pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na Imuran, należy w każdym przypadku szczegółowo rozważyć konieczność dalszego stosowania leku.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Bardzo rzadko:* odwracalne śródmiąższowe zapalenie płuc.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często:* nudności.

**U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Można temu zapobiec podając tabletki po posiłkach.**

*Niezbyt często:* zapalenie trzustki.

*Bardzo rzadko:* zapalenie jelita grubego i uchyłków, perforacja jelit u pacjentów po przeszczepach, ciężka biegunka u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelit.

U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu produktu leczniczego Imuran. Można temu zapobiec podając tabletki po posiłkach.

U leczonych immunosupresyjnie pacjentów po przeszczepieniu narządów odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenie jelita grubego i uchyłków oraz perforację jelit. Etiologia tych powikłań pozostaje niewyjaśniona; powodem mogą być duże dawki glikokortykosteroidów. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku. Stosując Imuran u tych pacjentów, należy pamiętać, że sam lek może zaostrzać objawów choroby.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran odnotowano zapalenie trzustki, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerek oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelit. Trudno jest ustalić związek przyczynowy między zapaleniem trzustki, a konkretnym lekiem, jednak w kilku przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło jego związek z wystąpieniem tej choroby.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Niezbyt często:* zastój żółci i pogorszenie czynności wątroby.

*Rzadko:* uszkodzenie wątroby zagrażające życiu.

W nielicznych przypadkach w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran odnotowano zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby, które zwykle przemijały po jego odstawieniu. Objawy te mogą być związane z reakcją nadwrażliwości.

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów, odnotowano rzadkie, ale stanowiące zagrożenie dla życia pacjenta, przypadki uszkodzenia wątroby. Zmiany histologiczne obejmowały: poszerzenie zatok naczyń, zmiany o typie *peliosis hepatis*, chorobę żyłno



	<p>okluzijną oraz guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby. Odstawienie azatiopryny powodowało czasem tymczasowe lub stałe ustąpienie objawów i poprawę histologicznego obrazu wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u></p> <p><u>Rzadko: łysienie.</u></p> <p>Łysienie opisywano u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran oraz innymi lekami immunosupresyjnymi. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia. Związek między stosowaniem azatiopryny a łysieniem nie jest udowodniony.</p>
--	---

**Tabela 18. Opis ocenianego produktu leczniczego Endoxan (cyclofosfamid), na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – porównanie starszej i najnowszej wersji ChPL**

<p><b>Wszystkie zarejestrowane wskazania</b></p>	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p> <p><u>Białaczki</u> Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.</p> <p><u>Chłoniaki złośliwe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.</li> </ul> <p><u>Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów [poprzednio: <i>Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów</i>]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rak jajnika,</li> <li>▪ rak piersi,</li> <li>▪ drobnokomórkowy rak płuc,</li> <li>▪ neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),</li> <li>▪ mięsak Ewinga,</li> <li>▪ mięśniakomięsak prążkowy u dzieci,</li> <li>▪ kostniakomięsak,</li> <li>▪ ziarniak Wegenera.</li> </ul> <p><u>Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</u> Leczenie kondycjonujące [poprzednio: <i>Jako bodziec warunkujący</i>], poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężka anemia aplastyczna,</li> <li>▪ ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,</li> <li>▪ przewlekła białaczka szpikowa.</li> </ul>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Zmiany w zawartości tabeli dotyczącej częstości występowania działań niepożądanych:</p> <p>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) odnotowywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci zahamowania czynności szpiku kostnego, leukopenii i neutropenii,</li> <li>▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci immunosupresji,</li> <li>▪ zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności i wymiotów,</li> <li>▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci łysienia,</li> <li>▪ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci zapalenia pęcherza i krwinkomoczu,</li> <li>▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci gorączki.</li> </ul> <p>Często (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>) odnotowywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zakażeń,</li> <li>▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci gorączki neutropenicznej,</li> <li>▪ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci krwotocznego zapalenia pęcherza i krwi w moczu,</li> <li>▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci dreszczy, stanów astenii, zmęczenia, osłabienia, złego samopoczucia i zapalenia błony śluzowej.</li> </ul> <p>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>) odnotowywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zapalenia płuc i sepsy,</li> <li>▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci trombocytopenii i niedokrwistości,</li> <li>▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci reakcji rzekomoanafilaktycznych i reakcji nadwrażliwości,</li> <li>▪ zaburzenia endokrynologiczne w postaci zaburzenia owulacji i zmniejszenia stężenia żeńskich hormonów płciowych,</li> <li>▪ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci anoreksji,</li> <li>▪ zaburzenia serca w postaci kardiomiopatii, niewydolności serca i tachykardii,</li> <li>▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci łysiny,</li> <li>▪ zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji i braku miesiączki,</li> <li>▪ odchylenia w badaniach diagnostycznych w postaci zmian w EKG, zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory, zwiększenia stężenia dehydrogenazy mleczanowej i zwiększenia stężenia białka C-reaktywnego.</li> </ul> <p>Rzadko (<math>\geq 1/10000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>) odnotowywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) w postaci nowotworów wtórnych, nowotworu pęcherza, zmian mielodysplastycznych, nowotworu dróg moczowych i ostrej białaczki,</li> <li>▪ zaburzenia endokrynologiczne w postaci nieodwracalnego zaburzenia owulacji,</li> <li>▪ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci odwodnienia,</li> </ul>

- zaburzenia układu nerwowego w postaci zawrotów głowy,
- zaburzenia oka w postaci niewyraźnego widzenia,
- zaburzenia serca w postaci niemiarywości, niemiarywości komorowej i niemiarywości nadkomorowej,
- zaburzenia naczyniowe w postaci krwawienia,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci biegunki, zapalenia jamy ustnej, zapać i bólu brzucha,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zaburzeń czynności wątroby i zapalenia wątroby,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci wysypki, zapalenia skóry i stanu zapalnego skóry,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci trwałej oligospermii, trwałej azoospermii i trwałego braku miesiączki,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci bólu w klatce piersiowej [poprzednio: *bólu w piersiach*],
- odchylenia w badaniach diagnostycznych w postaci zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenia AspAT, AlAT, gamma-GT (gamma-glutamylotranspeptydazy), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny.

Bardzo rzadko (>1/10 000, w tym pojedyncze przypadki) odnotowano:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci wstrząsu septycznego [poprzednio: *szoku septycznego*],
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) w postaci zespołu rozpadu guza,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci zespołu hemolityczno-mocznicowego i zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego,
- zaburzenia układu immunologicznego w postaci wstrząsu anafilaktycznego [poprzednio: *szoku anafilaktycznego*],
- zaburzenia endokrynologiczne w postaci SIADH (zespołu nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci zatrzymania płynów i hiponatremii,
- zaburzenia psychiczne w postaci stanu splątania,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci drgawek, parestezji, zaburzenia smaku i encefalopatii wątrobowej,
- zaburzenia oka w postaci zaburzenia wzroku [poprzednio: *upośledzenia wzroku*], zapalenia spojówek i obrzęku oka łącznie z nadwrażliwością,
- zaburzenia serca w postaci migotania przedsionków, migotania komór, duszniczy bolesnej, zawału serca, zatrzymania serca, zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia,
- zaburzenia naczyniowe w postaci choroby zakrzepowo-zatorowej i zmiany w ciśnieniu krwi,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia [poprzednio: *zaburzenia oddechowe*] w postaci skurczu oskrzeli, duszności, kaszlu, zapalenia płuc śródmiąższowego, zapalenia płuc, przewlekłego śródmiąższowego włóknienia płuc, toksycznego obrzęku płuc, wysięku opłucnowego, niewydolności oddechowej, ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (ARDS), niespecyficznego zapalenia płuc, niedotlenienia narządów i tkanek oraz nadciśnienia płucnego,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci puchliny brzusznej, owrzodzenia, krwotocznego zapalenia okrężnicy i ostrego zapalenia trzustki,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zespołu zamknięcia żył wątrobowych (lub choroby żyłno-okluzyjnej wątroby lub zakrzepowo-zarostowej choroby naczyń żylnych wątroby), powiększenia wątroby, żółtaczk i uczynnienia wirusa zapalenia wątroby,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy naskórka, ciężkiej reakcji skórnej, odbarwienia dłoni, paznokci i spodu stóp, świądu zapalnego i rumienia w miejscu naświetlania,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci rozpadu mięśni prążkowych i kurczu,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci krwawienia z cewki moczowej, obrzęku ściany pęcherza moczowego, zapalenia śródmiąższowego, zwłóknienia i stwardnienia pęcherza moczowego, niewydolności nerek i zaburzonej czynności nerek [poprzednio: *zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci krwawienia z cewki moczowej, obrzęku ściany pęcherza, zapalenia śródmiąższowego, zwłóknienia i stwardnienia pęcherza moczowego, niewydolności nerek i zaburzonej czynności nerek*],
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci bólu głowy, bólu, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły i niewydolność wielonarządowa,
- odchylenia w badaniach diagnostycznych w postaci zwiększenia masy ciała, spadku ciśnienia krwi i zwiększenia stężenia kreatyniny,
- [poprzednio: *urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w postaci zapalenia skóry po napromienianiu*].

Z częstotnością nieznaną odnotowano (działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu cyklofosfamid do obrotu):

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) w postaci chłoniaka, mięsaka, raka nerkokomórkowego, raka miedniczki nerkowej i raka tarczycy,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci agranulocytozy, limfopenii i zmniejszenia stężenia hemoglobiny,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie),
- zaburzenia układu nerwowego w postaci zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, mielopatii, utraty czucia, osłabienia czucia, drżenia mięśniowego, zaburzenia węchu, encefalopatii, neuropatii obwodowej, polineuropatii i nerwobólu,
- zaburzenia oka w postaci wzmożonego łzawienia,
- zaburzenia ucha i błędnika w postaci głuchoty i szumu w uszach,
- zaburzenia serca w postaci częstoskurczu komorowego, wstrząsu kardiogennego, wysięku z osierdzia, krwawienia do mięśnia sercowego, niewydolności lewej komory, rzadkoskurczu,

	<p>palpitacji, wydłużenia odcinka QT w elektrokardiogramie i zmniejszenia frakcji wyrzutowej,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ zaburzenia naczyniowe w postaci zatorowości płucnej, zakrzepicy żyłnej, zapalenia naczyń, ischemii obwodowej i zaczerwienienia twarzy,</li></ul> <p><i>Komentarz analityka Agencji: występowanie bardzo rzadkiego powikłania w postaci niedokrwienie obwodowego było przedstawione w starszej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego w opisie przedstawionym pod główną tabelą z częstością występowania działań niepożądanych,</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci niedrożności jamy nosowej, uczucia dyskomfortu w nosie, bólu jamy ustnej i gardła, wycieku z nosa, kichania, choroby wnookluzyjnej płuc, zarostowego zapalenia oskrzelików i alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych,</li><li>▪ Komentarz analityka Agencji: występowanie bardzo rzadkiego powikłania w postaci choroby żyłno-okluzyjnej było przedstawione w starszej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego w opisie przedstawionym pod główną tabelą z częstością występowania działań niepożądanych,</li><li>▪ zaburzenia żołądka i jelit w postaci uczucia dyskomfortu w brzuchu, zapalenia ślinianek przyusznych, krwotoku z żołądka i jelit, zapalenia okrężnicy, zapalenia jelit i zapalenia kątnicy,</li></ul> <p><i>Komentarz analityka Agencji: w starszej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego w opisie przedstawionym pod główną tabelą wspomniano o dodatkowych powikłaniach występujących bardzo rzadko, tj. krwawienia z żołądka i jelit oraz krwotocznego zapalenia okrężnicy,</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci cholestatycznego zapalenia wątroby, hepatotoksyczności z niewydolnością wątroby, zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych,</li><li>▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci polekowego zapalenia skóry wywołanego wcześniejszym naświetlaniem, rumienia wielopostaciowego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywki, rumienia, obrzęku twarzy i nadmiernego pocenia,</li><li>▪ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci sklerodermii, skurczy mięśni, bólu mięśni i bólu stawów,</li><li>▪ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci martwicy kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatii toksycznej, krwotocznego zapalenia moczowodów, wrzodziejącego zapalenia pęcherza moczowego, zwężenia pęcherza moczowego, nerkopochodnej moczówki prostej, atypowych komórek nabłonka pęcherza moczowego i zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi,</li><li>▪ zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego w postaci porodu przedwczesnego,</li><li>▪ zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci bezpłodności, skąpych miesiączek i zaniku jąder,</li><li>▪ wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne w postaci śmierci wewnątrzmacicznej, wad wrodzonych płodu, opóźnienia wzrostu płodu, toksyczności dla płodu i działania rakotwórczego u potomstwa,</li><li>▪ odchylenia w badaniach diagnostycznych w postaci zmniejszenia stężenia estrogenów we krwi i zwiększenia stężenia gonadotropiny we krwi.</li></ul>
--	---

## 10. Piśmiennictwo

<b>AAAN 2013</b>	Care of the Patient with Myasthenia Gravis. AANN Clinical Practice Guideline Series. American Association of Neuroscience Nurses 2013. <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46659">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46659</a>
<b>Atzmony 2015</b>	Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, Mimouni D: The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis, J AM ACAD DERMATOL 2015; Volume 73, Issue 2, Pages 264–271
<b>Chande 2015</b>	Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD000067. DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.
<b>Filippini 2015</b>	Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.
<b>Hazlewood 2015</b>	Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG: Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis, Gastroenterology 2015;148:344–354
<b>Henderson 2013</b>	Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GFM, Webster S.C.: Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Am J Kidney Dis. 61(1):74-87.
<b>Mahdi Rogers 2013</b>	Mahdi-Rogers M, vanDoorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD003280. DOI: 10.1002/14651858.CD003280.pub4.
<b>Pego-Reigosa 2013</b>	Pego-Reigosa Jm, Cobo-Ibanez T, Calvo-Alen J, Loza-Santamaria E, Rahman A, Munoz-Fernandez S, Rua-Figueroa I: Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review, Arthritis Care & Research Vol. 65, No. 11, November 2013, pp 1775–1785 DOI 10.1002/acr.22035
<b>raport nr AOTM-OT-434-36/2013</b>	Raport Nr: AOTM-OT-434-36/2013. Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego
<b>Whitton 2015</b>	Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Interventions for vitiligo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD003263. DOI: 10.1002/14651858.CD003263.pub5.