



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL

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: OT.434.53.2016

Data ukończenia: 10 listopad 2016 r.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji;
AZA – azatiopryna (ang. *azathioprine*);
BID – dawkowanie dwa razy dziennie (ang. *two times a day*);
BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*);
CCT – kontrolowane badanie kliniczne (ang. *controlled clinical trial*);
CK – kinaza kreatynowa (ang. *creatine kinase*);
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;
CYC – cyklofosfamid (ang. *cyclophosphamide*);
DL_{co} - zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*);
EMA – European Medicines Agency;
FDA – U. S. Food and Drug Administration;
FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*);
GGO – zmiany typu „matowej szyby” (ang. *ground glass opacity*);
HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography*);
HRQoL – jakość życia związana z stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*);
HSTCL – wątrobowo-śledzionowy chłoniak z komórek T;
HTA – ocena technologii medycznych;
IIM – idiopatyczna miopatia zapalna;
ILD – śródmiąższowe choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*);
IPF – idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*);
IRR – względna częstość epizodów (ang. *incidence rate ratio*)
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej;
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.);
MD – różnica średnich
MMF - mykofenolan mofetylu (ang. *mycophenolate mofetil*);
MRSS - zmodyfikowany wskaźnik Rodnana (ang. *modified Rodnan skin score*);
MTX – metotreksat (ang. *methotrexate*);
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia;
PLC – placebo;
PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia;
PRED – prednizolon (ang. *prednisolone*);
RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*);
RZS – reumatoidalne zapalenie stawów;
QT – odstęp QT;
UV – promieniowanie ultrafioletowe;
SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*);
SD – odchylenie standardowe
SIADH – zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego;
SLB – chirurgiczna biopsja płuc
SSc – twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*);
TDI – kwestionariusz oceny duszności (ang. *Transition Dyspnea Index*);
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji;
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793);
VOLD – choroba wenookluzyjna wątroby;
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 40/2016 z dnia 13 września 2016 r.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	9
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	9
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	9
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	10
5.2. Dodatkowe bezpieczeństwo stosowania.....	17
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	20
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	21
7. Podsumowanie	22
8. Załączniki	24
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	24
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	24
8.3. Diagram PRISMA.....	26
8.4. Publikacje wykluczone z wyszukiwania	26
9. Piśmiennictwo	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-07
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, zawierające substancje czynne: azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniach wynikających ze zlecenia PLA.4600.207.2016.1.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)

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 substancje czynne: azatiopryna i cyklofosfamid, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna i cyklofosfamid – zgodnie z wykazem załączonym do zlecenia MZ z dnia 07.11.2016 r. znak: PLA.4600.570.2016.1.ISU [URPL]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Azathioprinum			
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	Aspen Pharma Trading Limited
Cyclophosphamidum			
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	Baxter Polska Sp. z o.o.

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

Tabela 2. Wskazanie wynikające ze zlecenia Ministra Zdrowia dla ocenianych substancji czynnych – zgodnie z wykazem załączonym do zlecenia MZ z dnia 07.11.2016 r. znak: PLA.4600.570.2016.1.ISU

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Azathioprinum	doustna	śródmiaższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL
2.	Cyclophosphamidum	doustna	

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793), pismem z 1 kwietnia 2016 r. znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zgodnie ze zleceniem ww. materiały mają być przygotowane do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją ocenianych leków we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne były już przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. raportu nr AOTM-OT-434-18/2014, stanowiących integralną część niniejszego opracowania poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

Tabela 3. Opis aktualizacji wcześniejszych opracowań Agencji

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-18/2014. W niniejszym opracowaniu podano jedynie dodatkowe informacje nie zawarte w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-18/2014.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 publikacji. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze	Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie aktualne wydatki ponoszone przez NFZ na leczenie ocenianymi substancjami czynnymi.

środków publicznych i świadczeniobiorców	
--	--

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 2 ekspertów klinicznych (w tym drugi został wskazany przez pierwszego). Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 3.1 Interwencja oceniana.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-OT-434-18/2014.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących problemu zdrowotnego – patrz raport nr AOTM-OT-434-18/2014.

Aktualizacja danych

W porównaniu z raportem nr AOTM-OT-434-18/2014, opartym na obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 22.10.2015 r., w aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 25.10.2016 r. usunięto jedno ze wskazań pozarejestacyjnych dla substancji czynnej cyklofosfamid, tj.: ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL.

W ww. raporcie podano informacje o pozytywnej opinii Rady Przejrzystości z 2013 r. (opinia nr AOMT-OT-434-19/2013 z 2.12.2013 r.) dotyczącej przedmiotowych technologii medycznych. Ponadto w 2014 r. Rada wydała kolejną pozytywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna lub cyklofosfamid, m.in. we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL (odpowiednio ORP nr 322/2014 i nr 323/2014 z 14.11.2014 r.).

Opinia otrzymana od eksperta klinicznego – ██████████

„Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (w badaniu histologicznym płuca – zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc) azatiopryną i cyklofosfamidem zwiększa ryzyko zgonu w tej chorobie, co wykazano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach (*Raghu G i wsp.: Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012; 366: 1968-1977*).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. IPF) azatiopryną i cyklofosfamidem jest bezwzględnie przeciwwskazane (*Raghu G i wsp.: An official ATS/ERS/JRS/ALT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192; e3-e19*).

W pozostałych (...) postaciach śródmiąższowych zapaleń płuc¹ (innych niż UIP) leczenie immunosupresyjne jest leczeniem podstawowym (*Tomasetti S. i wsp. Nonspecific interstitial pneumonia: what is the optimal approach to management? Semin Respir Crit Care Med 2016; 37: 378-394. Wells AU i wsp. Treatment strategies for idiopathic interstitial pneumonias. Curr Opin Pulm Med. 2014; 20: 442-448. Nanki N. i wsp. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. Intern Med 2002; 41: 867-870. Poletti V i wsp. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2012; 33; 440-449. Kondoh Y i wsp. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial. Eur Respir J 2005; 25: 528-533. Tian X i wsp. Lymphocytic interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders. Semin Respir Crit Care Med. 2012; 33: 450-461. Schlesinger C. Koss MN. The organizing pneumonias. A critical review of current concepts and treatment. Treat Respir Med. 2006; 5: 193-2006. Wells AU i wsp. British Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial lung disease guideline. Thorax 2008; 63: v1-v58*).

Dostępne w piśmiennictwie dane na temat leczenia śródmiąższowych zapaleń płuc innych niż idiopatyczne włóknienie płuc są oparte na pracach kazuistycznych lub bardzo małych grupach chorych i opiniach ekspertów. Nie ma badań randomizowanych.

¹ Ekspert jako inne niż zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP) wskazał: organizujące zapalenie płuc (COP), nieswoiste (niespecyficzne) śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP), ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP), złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP), limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP), zapalenie oskrzelików oddechowych z cechami choroby śródmiąższowej (RBILD).

Wniosek: **Azathioprynum i cyclophosphamidum** są bezwzględnie przeciwwskazane w leczeniu idiopatycznej postaci zwykłego śródmiąższowego zapalenie płuc (UIP) – klinicznie – **idiopatyczne włóknienie płuc. Nie powinny być finansowane ze środków publicznych** w tym wskazaniu.

W mojej opinii **istnieje uzasadnienie, aby azathioprynum i cyclophosphamidum były finansowane ze środków publicznych do leczenia nieinfekcyjnych, idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc innych niż zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc**. Kwalifikacja do leczenia powinna być ustalana w wybranych ośrodkach (ekspertkich)”.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Według najnowszych wytycznych światowych z 2015 r. substancjami zalecanymi warunkowo u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc są: nintedanib i pirfenidon [Świat 2015]. Produkty lecznicze zawierające niniejsze substancje czynne są zarejestrowane centralnie, tj. Ofev (nintedanib) we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc oraz Esbriet (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych [ChPL Ofev, Esbriet]. Oba leki mają status leków sierocych [EMA]. Aktualnie produkty te nie są refundowane w Polsce [OMZ 25.10.2016].

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27 września 2016 r. (ponownie 4 listopada 2016 r.) zaktualizowano wyszukiwanie wytycznych klinicznych, które przeprowadzono w raporcie nr AOTM-OT-434-18/2014. Dodatkowo przeszukano stronę Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i skorzystano z wyszukiwarki google. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 aktualizację zaleceń z 2011 r. (czyli Świat 2015) oraz 1 nowy konsensus z 2016 r., które opisano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania azatiopryny lub cyklofosfamidu we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc

Kraj, rok (organizacje)	Przedmiot wytycznych	Zalecenia dotyczące leczenia
Świat 2015 (American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Association)*	Idiopatyczne zwłóknienie płuc	Komisja zaleca, żeby klinicyści nie stosowali: antykoagulantów (warfaryny), imatynibu, terapii skojarzonej N-acetylocysteiną, azatiopryną i prednizonem#, selektywnego antagonisty receptora endoteliny (ambrisentanu) u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (silne zalecenia, umiarkowane/niskie zaufanie do oszacowanego efektu). Ponadto nie zaleca się zastosowania: inh bitora fosfodiesterazy-5 (sildenafilu), podwójnych antagonistów receptora endoteliny (macitentanu, bosentanu) (zalecenie warunkowe, umiarkowane* /niskie zaufanie do oszacowanego efektu). U tych chorych sugeruje się zastosowanie nintedanibu lub pirfenidonu (zalecenie warunkowe, umiarkowane zaufanie do oszacowanego efektu). W porównaniu z rekomendacją z 2011 r. nie zmieniono zaleceń odnośnie monoterapii N-acetylocysteiną (warunkowo nie zalecana na podstawie niskiego zaufania do oszacowanego efektu) i terapii zobjętniającej kwasu (warunkowo zalecana na podstawie bardzo niskiego zaufania do oszacowanego efektu).
Portugalia 2016 (Portugalskie Towarzystwo Pulmonologiczne, Portugalskie Towarzystwo Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Portugalskie Towarzystwo Anatomii Patologicznej)	Idiopatyczne zwłóknienie płuc	Leczenie powinno być zindywidualizowane, przy rozważeniu oceny potencjalnej korzyści do ryzyka. Ważniejsze jest, aby uwzględnić zachowanie kliniczne niż parametry funkcji oddechowych. W ramach farmakoterapii można wyróżnić: nintedanib i pirfenidon, które mają potwierdzoną skuteczność w hamowaniu funkcjonalnego spadku i progresji choroby u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc. Skojarzenie trójlekowe N-acetylocysteinę z prednizonem i azatiopryną nie jest rekomendowane z powodu wyższej śmiertelności i przyjęć do szpitala w porównaniu z placebo lub N-acetylocysteiną. Różne cząsteczki, w tym antykoagulanty, interferon gamma-1b, leki zobjętniające, przeciwzapalne czy środki rozszerzające naczynia krwionośne testowano w tej populacji pacjentów, ale nie wykazano definitywnej skuteczności. W leczeniu powłóknienia i chorób współistniejących: - wysokie dawki kortykosteroidów z lub bez leków immunosupresyjnych,

		<p>mianowicie cyklofosfamidu i szerokim spektrum antybiotyków są szeroko stosowane w leczeniu zaostrzeń choroby, pomimo braku rozstrzygających dowodów demonstrujących ich korzyści,</p> <ul style="list-style-type: none"> - w bezobjawowym refluksie żołądkowo-przełykowym powinno się stosować u większości pacjentów inh bitory pompy protonowej, - bez jasnego zalecenia sildenafil może stanowić jedną z opcji u pacjentów z nadciśnieniem płucnym z dysfunkcją prawej komory. Z powodu braku dowodów analogi prostacykliny i antagoniści receptora endoteliny nie są wskazane w leczeniu tych pacjentów. Co więcej ambrisentan jest przeciwwskazany w tej jednostce chorobowej.
--	--	---

× inne terapie (np. leczenie zaostrzeń kortykosteroidami) nie stanowiły priorytetu do aktualizacji w tych wytycznych.

* dotyczy terapii skojarzonej, ** dotyczy sildenafilu.

Zalecenie to odnosi się do pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc leczonych dawkami leków stosowanymi w badaniu *Raghu 2012* i może nie być konieczne uogólnianie na inne formy śródmiąższowej choroby płuc czy innych dawek leków. Nie było konsensusu w sprawie postępowania z pacjentami z idiopatycznym zwłóknieniem płuc, którzy otrzymują długoterminowo terapię skojarzoną z dobrą tolerancją, ponieważ w badaniach nie zaprzestawano tego leczenia. W takich okolicznościach Komisja zaleca przeprowadzenie dyskusji między lekarzem a pacjentem w celu poinformowania go o potencjalnych zagrożeniach terapii skojarzonej z rozważeniem potencjalnej korzyści i preferencji pacjenta. Pomimo wyzwań w ocenie korzyści u indywidualnych pacjentów z tymi, którzy wydaje się mają odpowiedź na terapię skojarzoną, jest rozsądne, aby ponownie rozpatrzyć dokładność diagnozy idiopatycznego zwłóknienia płuc i ponownie rozważyć inną chorobę, która może bardziej odpowiadać na to leczenie.

W dniu 28 września 2016 r. (ponownie 7 listopada 2016 r.) przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących przedmiotowych technologii medycznych. Przejrzano strony następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

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

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

z datą odcięcia 27 września 2016 r. W rozdz. „8. Załączniki” znajdują się szczegółowe strategie wyszukiwania zaimplementowane przez analityka w celu przeszukania powyższych baz danych. Przedmiotowe wyszukiwanie stanowiło aktualizację przeglądu wykonanego na potrzeby raportu Agencji nr: AOTM-OT-434-18/2014.

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

- **Populacja** – pacjenci z śródmiąższowymi zapaleniami płuc,
- **Interwencja** – azatiopryna i cyklofosfamid;
- **Komparatory** – nie ograniczono,

-
- **Punkty końcowe** – badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia,
 - **Inne** – artykuły w języku polskim lub angielskim, opublikowane w latach 2014-2016.

Do przeglądu włączono przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, przeglądy niesystematyczne oraz badania pierwotne. Włączono dowody naukowe opublikowane w postaci pełnego tekstu lub abstraktu konferencyjnego.

Spośród 166 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów oraz usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 20 publikacji. Po przejrzaniu pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono 10 publikacji (2 opracowania wtórne, 6 badań pierwotnych i 2 niesystematyczne przeglądy literatury). Do opracowania włączono badania dotyczące doustnej postaci leków oraz badania, w których nie określono drogi podania przedmiotowych technologii lekowych. Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. „8 Załączniki”.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Badania wtórne opublikowane w latach 2014-2016

Tabela 5. Opis badań wtórnych opublikowanych w latach 2014-2016

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
Cyklofosfamid			
<p>Ge 2014 (pełen tekst) <u>Źródło finansowania:</u> generalny program <i>National Natural Science Foundation of China i Science and Technology Commission Foundation of Beijing.</i></p>	<p>Cel: przegląd i podsumowanie informacji na temat stosowania, skuteczności i działań niepożądanych cyklofosfamidu w leczeniu idiopatycznych miopatii zapalnych i tych miopatii związanych z śródmiąższową chorobą płuc.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: maj 1975-maj 2014 (PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure).</p>	<p>Populacja: pacjenci z idiopatycznych miopatii zapalnych wg kryteriów Bohan i Peter.</p> <p>Interwencja: cyklofosfamid (CYC).</p> <p>Komparator: nie ograniczono.</p> <p>Punkty końcowe: nie ograniczono.</p> <p>Badania: na ludziach.</p> <p>Kryteria wyłączenia: artykuły przeglądowe, raporty przypadków, abstrakty konferencyjne, badania na zwierzętach.</p>	<p>Włączone badania: 12 publikacji, w tym 11 dotyczyło podawania dożylnego, a 1 – doustnego (Mira-Avendano 2013 – retrospektywne, kontrolowane, nierandomizowane).</p> <p>W badaniu Mira-Avendano 2013 średnia dawka CYC wyniosła 129 mg/dl/dziennie. Pacjenci mogli otrzymywać też gl kokortykosteroidy.</p> <p>Wyniki: U 24 pacjentów leczonych CYC w 6- i 12 miesiącu oceny wykazano poprawę pod względem stopnia duszności, FVC, DL_{CO}. Szczegółowe dane opisano w raporcie AOTM-OT-434-18/2014.</p> <p>W badaniach tych większość zdarzeń niepożądanych związanych z CYC to nudności i wymioty łagodnego-umiarkowanego stopnia (leczone lekami przeciwwymiotnymi). Innymi zdarzeniami niepożądanymi CYC były oportunistyczne infekcje, w tym paciorkowcowe zapalenie wsierdza, zakażenie dróg moczowych, mykobakteriozy, półpasiec, zakażenie dróg oddechowych, aspergiloza płuc. Raportowano łysienie, neutropenie, lymfopenię. Większość zdarzeń była łatwa do opanowania poprzez redukcję dawki CYC. Nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych, takich jak: nowotwory czy krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.</p> <p>Wnioski: Z dostępnych danych wynika, że CYC stosowany u pacjentów z idiopatyczną miopatią zapalną poprawia siłę mięśni, funkcje mięśni, poziom CK, funkcje płuc, obraz płuc w HRCT. Terapia CYC wydawała się poprawiać odsetek przeżyć wśród pacjentów z ostrą lub podostrą śródmiąższową chorobą płuc. CYC może być skutecznym lekiem immunomodulującym w leczeniu idiopatycznych miopatii zapalnych i tych miopatii związanych z śródmiąższową chorobą płuc. Jednak na poparcie tego wniosku potrzeba dużych, badań podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo.</p>
Azatiopryna			
<p>Loveman 2014 (pełen tekst) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Przegląd systematyczny z siecią meta-analizą</p> <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i kosztowej różnych schematów leczenia IPF</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: 11 baz danych, m.in.: PubMed, EmBase, Cochrane Library (czas: do styczeń 2013)</p>	<p>Populacja: pacjenci z zdiagnozowanym IPF</p> <p>Interwencja: wszystkie zatwierdzone przez organizacje ekspertów klinicznych i pacjentów metody leczenia IPF</p> <p>Komparatory: placebo, BSC, inne terapie</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie całkowite, objawy choroby (kaszel, bezdech), HRQoL, funkcja płuc, sprawność wysiłkowa, zdarzenia niepożądane, parametry kosztowe</p> <p>Kryteria włączenia: RCT, CCT, oceny ekonomiczne i badania jakości życia</p>	<p>Wyniki</p> <p>Do analizy włączono 14 badań klinicznych: 13 RCT i 1 CCT:</p> <p>3 RCT oceniające pirfenidon;</p> <p>3 RCT oceniające n-acetylocysteinę (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym);</p> <p>1 RCT oceniający azatioprynę;</p> <p>1 RCT oceniający nitedan b;</p> <p>1 RCT oceniający sildenafil;</p> <p>1 RCT oceniający talidomid;</p> <p>1 RCT oceniający program rehabilitacji płuc;</p> <p>1 RCT oceniający program leczenia choroby;</p> <p>1 CCT oceniający rehabilitacji płuc;</p> <p>W 10 badaniach brali udział pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią IPF, poziom FVC przed podaniem interwencji wynosił 60-90% wartości oczekiwanej.</p> <p>W 4 badaniach brali udział pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, poziom FVC przed</p>

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
			<p>podaniem interwencji wynosił 55-70% wartości oczekiwanej.</p> <p>Średni wiek pacjentów z poszczególnych badań wynosił od 54 do 69 lat. Stosunek kobiet do mężczyzn 3:1.</p> <p>Okres obserwacji wynosił 9-16 mies.</p> <p>W badaniu dla AZA wykazano, iż jej stosowanie w połączeniu z prednizolonem w porównaniu do prednizolonu i PLC, wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z IPF (po przeprowadzeniu analizy skorygowanej o wiek). Leczenie nie wpływa na funkcje płuc. Badanie miało ograniczenia metodologiczne – małą liczbę uczestników (n= 27), trudny do określenia błąd systematyczny (bias) oraz nie wiadomo czy diagnoza IPF została postawiona na podstawie obowiązujących rekomendacji.</p> <p>W przeprowadzonej sieciowej meta-analizie wykazano IS wyniki skuteczności klinicznej dla zastosowania nintedan bu i pirfenidonu. W wyniku przeprowadzonego modelowania wykazano wydłużenie przeżycia w porównaniu do BSC dla 5 interwencji: potrójne leczenie skojarzone n-acetylocysteiną, monoterapia n-acetylocysteiną, pirfenidon, nitedanib i sildenafil, jednak powyższe terapie generowały wyższe koszty niż BSC.</p> <p>Wnioski</p> <p>Dostępne dowody sugerują, iż aktualnie jest kilka terapii IPF, które są efektywne klinicznie i kosztowo. Jednocześnie konieczne są dowody wyższej jakości, aby móc przedstawić jednoznaczne rekomendacje.</p>

Badania pierwotne opublikowane w latach 2014-2016

Tabela 6. Opis badań pierwotnych opublikowanych w latach 2014-2016

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
Cyklofosamid			
<p>Clements 2015 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Randomizowane zaślepione badanie kliniczne</p> <p>Cel: Wykazanie na podstawie zmian FVC, że u chorych z objawowym ILD w przebiegu SSc, 2 letnie leczenie MMF jest skuteczniejsze niż: 1 rok leczenia CYC i następnie 1 rok PLC</p>	<p>Populacja: Pacjenci z diagnozą SSc na podstawie kryteriów 1980 ACR, czas trwania choroby ≤ 7 lat, umiarkowane duszności ($DL_{CO} \geq 40\%$), poziom FVC między 45-80% wartości przewidywanej, brak zmian GGO w obrazie HRCT</p>	<p>Wyniki</p> <p>Do badania zrandomizowano 142 pacjentów, wyniki 2 letniej obserwacji uzyskano dla 102 chorych;</p> <p>Średni czas trwania choroby wynosił $2,6 \pm 1,8$ roku;</p> <p>Średnia początkowa wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVC wynosiła $66,5\% \pm 9,1\%$; - TLC wynosiła $65,9\% \pm 10,9\%$; - DL_{CO} wynosiła $54\% \pm 12,7\%$; <p>Początkowy poziom ilościowego zwłóknienia płuc (QLF) wynosił:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $32,5 \pm 23,8\%$ w rejonach najbardziej zajętych chorobą; - $8,6\% \pm 6,8\%$ dla całych płuc <p>Poprawa poziomu FVC była w obydwu grupach porównywalna (wyniki odczytane z wykresu):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CYC: $\sim 4\%$; - MMF: $\sim 4,5\%$; <p>Poprawę wyników uzyskano na podstawie wyników z kwestionariuszy TDI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CYC: wzrost o 2,24; - MMF: wzrost o 1,86;
<p>Volkman 2015 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Randomizowane zaślepione badanie kliniczne</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia pacjentów z ILD w przebiegu SSc za pomocą MMF (2 lata) vs. CYC (1 rok) + PLC (1 rok)</p>	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CYC –2 mg/kg/dzień (doustnie) przez 1 rok, następnie 1 rok PLC, n=73; - MMF – do 1500 mg BID prze 2 lata, n=69; <p>Punkty końcowe: FVC, zmiana TDI, zmiana MRSS</p>	

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski																		
			<p>Poprawę wyników uzyskano na podstawie oceny wskaźnika MRSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CYC: spadek o 6,1 jednostki; - MMF: spadek o 2,9 jednostki; <p>W trakcie badania terapię CYC przerwało 39 pacjentów, terapię MMF przerwało 20 pacjentów;</p> <p>Spośród pacjentów, którzy kończyli badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 23% chorych z grupy CYC po zakończeniu badania kontynuowało leczenie inną interwencją; - 4% chorych z grupy MMF po zakończeniu badania kontynuowało leczenie inną interwencją; <p>Utrata wagi i leukopenia/trombocytopenia występowały częściej w ramieniu CYC.</p> <p>W trakcie badania zmarło 11 pacjentów (15%) z ramienia CYC i 5 pacjentów (7%) z ramienia MMF.</p> <table border="1" data-bbox="1144 485 2130 735"> <thead> <tr> <th>Poważne zdarzenia niepożądane</th> <th>CYC</th> <th>MMF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wszystkie SAE</td> <td>n=36</td> <td>n=42</td> </tr> <tr> <td>SAE związane z leczeniem</td> <td>22,2%</td> <td>7,1%</td> </tr> <tr> <td>SAE związane z chorobą</td> <td>44,4%</td> <td>38,1%</td> </tr> <tr> <td>SAE z innej przyczyny</td> <td>31,6%</td> <td>52,4%</td> </tr> <tr> <td>SAE nie zakwalifikowane</td> <td>2,8%</td> <td>2,4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski</p> <p>Poprawa FVC w obu badanych grupach była porównywalna.</p> <p>W obu grupach odnotowano poprawę parametrów mierzonych TDI i MRSS, przy czym wyższy trend wystąpił w ramieniu CYC.</p> <p>Istotnie statystycznie mniej pacjentów przerwało leczenie w ramieniu MMF.</p> <p>U pacjentów leczonych MMF wystąpiło mniej SAE związanych z leczeniem i zmarło mniej pacjentów niż u pacjentów leczonych CYC.</p> <p>Zarówno CYC jak i MMF są skutecznymi metodami leczenia ILD w przebiegu SSc.</p>	Poważne zdarzenia niepożądane	CYC	MMF	Wszystkie SAE	n=36	n=42	SAE związane z leczeniem	22,2%	7,1%	SAE związane z chorobą	44,4%	38,1%	SAE z innej przyczyny	31,6%	52,4%	SAE nie zakwalifikowane	2,8%	2,4%
Poważne zdarzenia niepożądane	CYC	MMF																			
Wszystkie SAE	n=36	n=42																			
SAE związane z leczeniem	22,2%	7,1%																			
SAE związane z chorobą	44,4%	38,1%																			
SAE z innej przyczyny	31,6%	52,4%																			
SAE nie zakwalifikowane	2,8%	2,4%																			
<p>Kwon 2014 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Retrospektywne jednoramienne badanie kohortowe.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i tolerancji długoterminowej terapii CYC u pacjentów z ILD spowodowanymi SSc</p>	<p>Populacja: Chorzy z ILD w przebiegu SSc, leczeni min 1 rok za pomocą CYC w klinice radiologii Narodowego Szpitala Uniwersyteckiego w Seulu</p> <p>Interwencja: CYC (nie podano dawki ani postaci)</p> <p>Punkty końcowe: FVC, oceniony na podstawie badania CT stopień zajęcia płuc przez chorobę (skala 1-4), śmiertelność, zdarzenia niepożądane</p>	<p>Wyniki</p> <p>N=32</p> <p>Mediana czasu leczenia CYC: 28 mies. (12-70,5 mies.);</p> <p>Mediana wieku pacjentów w momencie diagnozy: 47,5 ± 9,4 lat;</p> <p>Bazowa FVC wynosiła 66,0 ± 16% wartości oczekiwanej, 18 pacjentów (64,3%) miało stopień zajęcia płuc na poziomie ≥2;</p> <p>Po średnio 4,1 roku (SD 3,1 roku) FVC pozostała stabilna ze średnim wzrostem o 2,3% (SD 2,5%), nie zaobserwowano wzrostu poziomu zajęcia płuc w badaniu CT.</p> <p>Zdarzenia niepożądane w trakcie terapii CYC obejmowały: ciężkie zakażenia (n=4), cytopenię (n=4), krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (n=1) i łysienie (n=1);</p> <p>W okresie <i>follow-up</i> zmarło 6 pacjentów: 1 z powodu zapalenia płuc, 1 z powodu nadciśnienia płucnego, 1 z powodu krwotoku podtwardówkowego, 2 z powodu niewydolności serca oraz jeden z powodu zaostrzenia choroby.</p> <p>Wnioski</p>																		

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
Leczenie pacjentów zILD w przebiegu SSc za pomocą CYC dłużej niż rok jest powiązane ze stabilizacjąILD pod względem FVC oraz stopnia zajęcia płuc (na podstawie CT). Długotrwała terapia podtrzymująca z wykorzystaniem CYC może być opcją leczenia ciężkich postaciILD w przebiegu SSc.			
Azatiopryna			
<p>Iudici 2014 (pełen tekst) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: Zbadanie długookresowego przebiegu choroby u pacjentów z niedawnym pogorszeniem twardziny układowej (SSC) - śródmiąższowego zapalenia płuc (ILD) przechodzących ciągle terapię immunosupresyjną cyklofosfamidem (CYC) jako terapię indukcyjną</p> <p>Metody: 45 pacjentów cierpiących na twardzinę układową było leczonych cotygodniową dawką 500 mg CYC do uzyskania skumulowanej dawki 10 g, a następnie otrzymywało azatioprynę (AZA), jeśli doświadczyli poprawy (>10 % wzrost) lub stabilizację zarówno w FVC, jak i zdolności dyfuzji CO₂ w płucach lub kwas mykofenolenowy (MMF), jeśli doświadczyli pogorszenia (>10 % obniżenie jednego z parametrów). Okres <i>follow-up</i> wynosił 6 do 62 miesięcy leczenia po CYC (mediana wynosiła 36 miesięcy).</p>	<p>Populacja: Pacjenci z twardziną układową</p> <p>Interwencja: 500 mg CYC we wlewach co tydzień do uzyskania skumulowanej dawki 10 g, a następnie AZA doustnie (2 mg/kg/dzień) albo MMF doustnie (2 g/dzień)</p> <p>Punkty końcowe: FVC, zdolność dyfuzji CO₂ w płucach</p>	<p>Wyniki</p> <p>39 pacjentów zakończyło leczenie CYC. Z nich 24 (61,5 %) doświadczyło poprawy lub stabilizacji parametrów funkcji płuc i otrzymywało AZA, pozostałe 15 otrzymywało MMF. Podczas okresu <i>follow-up</i> parametry dotyczące funkcji płuc poprawiły się u 3 (12,5 %), pozostały stabilne u 18 (75 %) i pogorszyły się u 3 (12,5 %) pacjentów leczonych AZA, a w przypadku pacjentów leczonych MMF pogorszyły się u 8 (67 %), a u 4 (33 %) pozostały stabilne. Częstość poprawy lub stabilizacji była statystycznie wyższa u pacjentów leczonych AZA niż u leczonych MMF (p=0,001). Czas do utraty funkcji płuc był statystycznie krótszy u pacjentów nieodpowiadających na CYC, a nieodpowiadanie na CYC było predyktorem pogorszenia funkcji płuc w czasie w analizie wieloczynnikowej (HR=9,14; 95 % CI: 2,28-36,64; p=0,0018).</p> <p>Wnioski</p> <p>Według autorów badanie wspiera użycie niskich dawek CYC jako terapię indukcyjną u pacjentów z niedawnym pogorszeniem SSc-ILD oraz wskazuje, że AZA powinno być stosowane u pacjentów odpowiadających na CYC, jednakże nie pokazało konkretnych efektów MMF u pacjentów nieodpowiadających na CYC.</p>
<p>Lee 2015 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Brak informacji o rodzaju badania</p> <p>Metody: Pacjenci, którzy zgodzili się uczestniczyć w badaniu naturalnego przebieguILD Uniwersytetu w Chicago w latach 2000-2014 z rozpoznaną CTD-ILD przez wielodyscyplinarną ocenę i wzór</p>	<p>Populacja: Pacjenci, którzy zgodzili się uczestniczyć w badaniu naturalnego przebieguILD Uniwersytetu w Chicago w latach 2000-2014 z rozpoznaną CTD-ILD przez wielodyscyplinarną ocenę i wzór</p>	<p>Wyniki</p> <p>147 pacjentów spełniło kryteria włączenia i z nich 86 pacjentów otrzymywało azatioprynę (n=38) lub inny lek immunosupresyjny (cyklofosfamid n=3, mykofenolan n=19, takrolimus n=1, leflunomid n=5, monoterapia prednizonem n=19). Zanotowano 7 zgonów przez 1 646 pacjentomiesięcy w grupie AZA oraz 14 zgonów przez 1 013 pacjentomiesięcy w grupie innych leków immunosupresyjnych (IRR 0,31; 95 % CI: 0,11-0,81; p=0,009). Nieproporcjonalnie więcej zgonów wystąpiło w grupie monoterapii prednizonu i po usunięciu tej</p>

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski																																		
	<p>latach 2000-2014 zostali przejrzeni. Wybrano pacjentów z rozpoznaną CTD-ILD przez wielodyscyplinarną ocenę i wzór UIP na HRCT/SLB. Porównano częstość zgonów i złożony punkt końcowy śmierć, hospitalizację i 10 % ubytek w FVC lub DLCO między pacjentami, którzy otrzymywali azatioprynę a tymi otrzymującymi inny lek immunosupresyjny.</p>	<p>UIP na HRCT/SLB.</p> <p>Interwencja: azatiopryna (brak danych o postaci i dawce)</p> <p>Komparatory: cyklofosfamid, mykofenolan, takrolimus, leflunomid, prednizon.</p> <p>Punkty końcowe: częstość zgonów, złożony punkt końcowy śmierci, hospitalizacji, 10 % ubytek w FVC lub DLCO.</p>	<p>grupy nie występowała statystycznie istotna różnica między grupami w częstości zgonów (IRR: 0,53; 95 % CI: 0,15-1,93; p=0,27). Przy porównaniu złożonego punktu końcowego przy wykluczonej grupie monoterapii prednizonem, wystąpiło 10 zdarzeń przez 1646 pacjentomiesięcy w grupie azatiopryny i 11 zdarzeń przez 757 pacjentomiesięcy w grupie innych leków immunosupresyjnych (IRR: 0,42; 95 % CI : 0,16-1,08; p=0,051).</p> <p>Wnioski</p> <p>Dane wskazują, że AZA nie zwiększa ryzyka zgonu u pacjentów z CTD-UIP. Wskaźnik zgonów pośród pacjentów otrzymujących AZA był niższy niż u otrzymujących inne leki immunosupresyjne, jednakże wynikało to głównie z wyższego wskaźnika zgonów w grupie pacjentów otrzymujących prednizon w monoterapii. Przy wykluczeniu tej grupy z analizy, pacjenci przyjmujący AZA wykazywali podobne wyniki jak pacjenci przyjmujący alternatywne leki immunosupresyjne i wykazali trend poprawy wyników w odniesieniu do złożonego punktu końcowego. Azatiopryna może być odpowiednim lekiem pierwszej linii dla pacjentów z CTD-UIP, jednak potrzeba więcej badań aby przetestować tę terapię w sposób kontrolowany.</p>																																		
<p>Poormoghim 2014 (pełen tekst) <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Retrospektywne badanie opisowe</p> <p>Cel: Ocena skuteczności azatiopryny i cyklofosfamidu jako terapii w śródmiąższowym zapaleniu płuc związanym z twardziną układową (interstitial lung disease associated with systemic sclerosis).</p>	<p>Populacja: Pacjenci z twardziną układową, którzy zostali zbadani, zdiagnozowani i zarejestrowani w Firoozgar Hospital, stowarzyszonym ośrodku akademickim Uniwersytetu w Teheranie między 1 lutym a 1 stycznia 2012.</p> <p>Interwencja: azatiopryna (1,5-2 mg/kg/dzień, brak informacji o postaci) + 5 mg prednizonu raz dziennie n=15, cyklofosfamid (do 2 mg/kg/dzień doustnie) + 10-15 mg/dzień prednizonu przez 2 miesiące n=21</p> <p>Punkty końcowe: FVC, DLCO, ocena skóry.</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1144 600 2154 943"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametry</th> <th colspan="3">AZA średnia (SD)</th> <th colspan="3">CYC średnia (SD)</th> </tr> <tr> <th>Początek</th> <th>Po leczeniu</th> <th>MD</th> <th>Początek</th> <th>Po leczeniu</th> <th>MD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVC%</td> <td>62,8 (9,8)</td> <td>71,1 (20,9)</td> <td>+7,6 (13,1), p=0,05</td> <td>59,5 (10,7)</td> <td>63,1 (16,2)</td> <td>+2,9 (11,5), p=0,19</td> </tr> <tr> <td>DLCO%</td> <td>61,4 (25,8)</td> <td>76,7 (24,0)</td> <td>+15,0 (14,5), p=0,01</td> <td>67,7 (27,5)</td> <td>60,0 (22,9)</td> <td>-8,0 (23,7), p=0,12</td> </tr> <tr> <td>mRSS</td> <td>11,6 (5,9)</td> <td>8,7 (5,1)</td> <td>-2,9 (3,7), p=0,09</td> <td>16,4 (7,5)</td> <td>15,1 (7,7)</td> <td>-1,4 (4,5), p=0,16</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Według autorów ich wyniki wskazują, że AZA może być efektywna w polepszeniu lub stabilizacji funkcji płuc u wybranych pacjentów z twardziną układową.</p>	Parametry	AZA średnia (SD)			CYC średnia (SD)			Początek	Po leczeniu	MD	Początek	Po leczeniu	MD	FVC%	62,8 (9,8)	71,1 (20,9)	+7,6 (13,1), p=0,05	59,5 (10,7)	63,1 (16,2)	+2,9 (11,5), p=0,19	DLCO%	61,4 (25,8)	76,7 (24,0)	+15,0 (14,5), p=0,01	67,7 (27,5)	60,0 (22,9)	-8,0 (23,7), p=0,12	mRSS	11,6 (5,9)	8,7 (5,1)	-2,9 (3,7), p=0,09	16,4 (7,5)	15,1 (7,7)	-1,4 (4,5), p=0,16
Parametry	AZA średnia (SD)				CYC średnia (SD)																																
	Początek	Po leczeniu	MD	Początek	Po leczeniu	MD																															
FVC%	62,8 (9,8)	71,1 (20,9)	+7,6 (13,1), p=0,05	59,5 (10,7)	63,1 (16,2)	+2,9 (11,5), p=0,19																															
DLCO%	61,4 (25,8)	76,7 (24,0)	+15,0 (14,5), p=0,01	67,7 (27,5)	60,0 (22,9)	-8,0 (23,7), p=0,12																															
mRSS	11,6 (5,9)	8,7 (5,1)	-2,9 (3,7), p=0,09	16,4 (7,5)	15,1 (7,7)	-1,4 (4,5), p=0,16																															

Ograniczenia badań

Wszystkie odnalezione badania pierwotne oceniające zastosowanie CYC (Clements 2015, Volkmann 2015 i Kwon 2014) zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność przedstawionych wyników i wniosków.

Badanie Ludici 2015 składa się tak naprawdę z kilku jednoramiennych części, gdyż na początku wszyscy pacjenci otrzymują cyklofosfamid, a następnie odpowiadający na to leczenie azatiopryną, a nieodpowiadający mykofenolan. Wysnuwanie na podstawie lepszych wyników azatiopryny od mykofenolanu wniosku, że azatiopryna powinna być stosowana u pacjentów odpowiadających na CYC, przy braku efektów leczenia mykofenolanem u pacjentów nieodpowiadających na CYC jest daleko idącym uproszczeniem ze względu na porównywanie dwóch różnych populacji.

Wyniki badanie Lee 2015 dostępne są jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i stąd możliwość weryfikacji jego wyników jest ograniczona. Dodatkowo przy podawaniu wyników arbitralnie odrzucono grupę prednizonu, której wzięcie pod uwagę sprawiało istotną statystycznie różnicę na korzyść azatiopryny w kontekście częstości zgonów. Należy jednak zwrócić uwagę, że takie podejście jest konserwatywne z punktu widzenia ocenianej interwencji.

W badaniu Poormoghim 2014 wątpliwości budzi przeprowadzona analiza statystyczna. Obliczenia własne analityka Agencji wskazują na inne wartości MD jak również w dwóch przypadkach (FVC% i DLCO% w grupie AZA) na przeciwne wnioski dotyczące istotności statystycznej różnicy. Wyniki z publikacji zostały przedstawione w tabeli 6 niniejszego opracowania, natomiast wyniki obliczeń własnych analityka Agencji dotyczących MD znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki obliczeń własnych Agencji - badanie Poormoghim 2014

Parametr	AZA MD (SD)	CYC MD (SD)
FVC%	+8,3 (16,3), p=0,164	+3,6 (13,7), p=0,395
DLCO%	+15,3 (24,9), p=0,093	-7,7 (25,3), p=0,324
mRSS	-2,9 (5,5), p=0,15	-1,3 (7,6), p=0,579

Informacje dodatkowe

Odnaleziono także dwa niesystematyczne przeglądy literatury Wallace 2016 i Iqbal 2015.

Celem przeglądu Wallace 2016 była dyskusja podejścia do diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc, związanym z chorobą układową tkanki łącznej. Jak stwierdzają autorzy tej publikacji, badanie Scleroderma Lung Study I sugerowało, że pacjenci z umiarkowanie ciężką chorobą (stwierdzoną na podstawie wyniku badania HRCT) odpowiadają lepiej na CYC niż pacjenci mniej dotknięci chorobą. Na podstawie aktualnych danych, w tym danych z badania Scleroderma Lung Study II przedstawionych w postaci abstraktu, autorzy rekomendują MMF w dawce 3g/dzień jako leczenie pierwszej linii leczenia SSc-ILD jako, że został uznany za równie skuteczny jak doustny cyklofosfamid, ale lepiej tolerowany. Podawanie doustnego lub dożylnego CYC przez 6-12 miesięcy, a następnie MMF albo AZA powinno być stosowane jako leczenie pierwszej linii w ciężkiej lub postępującej chorobie w przypadku choroby nieodpowiadającej na MMF. W przypadku opornego śródmiąższowego zapalenia płuc można rozważyć rytuksymab, leczenie skojarzone CYC i rytuksymabem lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych.

JeśliILD związane z RZS jest szybko postępujące lub pogarsza się przy stosowaniu tradycyjnie ukierunkowanego leczenia (ang. *joint-targeted treatment*), rytuksymab i CYC są uzasadnione do wstępnego rozważenia z MMF jako uzasadnione leczenie drugiej linii lub leczenie podtrzymujące. Pomimo tego, że brakuje danych na istotną klinicznie korzyść w RA-ILD, leki te mają mało lub brak raportów na temat toksyczności płuc, a małe badania kohortowe i serie przypadków sugerują, że mogą one stabilizować objętość płuc.

Nie ma kontrolowanych badań popierających leczenie IIM-ILD steroidami. Serie przypadków i małe badania kohortowe wspierają stosowanie AZA, MMF lub inhibitora kalcyneuryny u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego ILD. Cyklofosfamid został użyty z sukcesem w szybko postępującej lub odpornej chorobie, z

przejściem na MMF lub inhibitor kalcyneuryny po 6-12 miesiącach. Jeśli choroba postępuje pomimo powyższych lub objawy IIM niezwiązane zILD uzasadniają ich użycie, rytuksymab, IVIG i „potrójna terapia” (kortykosteroidy, cyklofosfamid i inhibitor kalcyneuryny) wykazywały sukces w małych seriach. Opisy i serie przypadków pokazują obiecujące wyniki AZA, MMF, rytuksymabu i CYC wILD związanym z pierwotnym zespołem Sjögrena.

Celem publikacji Iqbal 2015 był przegląd dostępnej literatury, aby móc ocenić zalecenie dotyczące leczenia IILD-RZS oraz omówienie niepewności wynikających z dostępnych dowodów naukowych.

W ramach immunoterapii stosowanej wśród pacjentów zILD często stosowany jest CYC. Dostępne dowody wskazują na brak skuteczności CYC w leczeniu IPF i IDL-SSc. Terapia skojarzona z metyloprednizolem w niewielkim stopniu poprawia funkcje płuc u pacjentów zILD-SSc. Przedmiotowa technologia lekowa może być użyteczna w leczeniu pacjentów z szybko postępującą IILD spowodowaną ostrą reakcją zapalną oraz u chorych nie reagujących na leczenie sterydami.

Należy zauważyć, że obie ww. publikacje są pracami poglądowymi.

5.2. Dodatkowe bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Azathioprine VIS, Imuran, Endoxan

- o **Działania niepożądane**

Patrz raport nr AOTM-OT-434-18/2014.

- o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Azatiopryna

Azatiopryny nie zaleca się do stosowania przy jednoczesnym podawaniu rybawiryny (może zmniejszyć skuteczność i zwiększyć toksyczność azatiopryny) czy immunizacji szczepionkami z żywymi organizmami (może powodować zakażenia u osób mających obniżoną odporność), a także u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. z zespołem Lesch-Nyhana), z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy (zawiera laktozę), czy też karmiących piersią. Nie należy rozpoczynać leczenia azatiopryną u pacjentek w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości bez wnikliwego oszacowania korzyści i ryzyka wynikających z leczenia.

Leczenie azatiopryną należy niezwłocznie przerwać przy pierwszych objawach nieprawidłowego zmniejszenia liczby krwinek, pierwszych objawach wskazujących na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML), zdiagnozowaniu żółtaczki, stwierdzeniu lub podejrzeniu zespołu aktywacji makrofagów.

Może być konieczne zmniejszenie dawki azatiopryny w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, których mielosupresja to pierwotne lub wtórne działanie toksyczne. Zalecana się ostrożność podczas podawania azatiopryny pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i/lub zaburzeniami czynności wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u tych pacjentów i dokładnie monitorować reakcję hematologiczną.

U pacjentów poddanych transplantacji nerki z powodu przewlekłej niewydolności i w związku z tym leczonych produktem leczniczym Imuran zaobserwowano wzrost płodności.

Wykazano, że azatiopryna i promieniowanie ultrafioletowe o długich falach mają synergistyczne działanie klastogenne u pacjentów leczonych tą substancją w szeregu chorób.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin's) i innych nowotworów, zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i non-Kaposi) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Ryzyko związane jest bardziej z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż ze stosowaniem jakiegoś konkretnego leku. Opisywano, że po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leczenia immunosupresyjnego może dochodzić do częściowej lub całkowitej regresji chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin's) i mięsaków Kaposiego. Pacjenci otrzymujący kilka leków immunosupresyjnych narażeni są na zwiększoną immunosupresję, dlatego

należy stosować najniższe dawki terapeutyczne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów skóry należy zminimalizować ekspozycję na promieniowanie UV i światło słoneczne.

Podawanie środków immunosupresyjnych może zaostrzyć przebieg kliniczny zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca.

PML, zakażenie oportunistyczne wywołane wirusem JC, zgłaszano u pacjentów otrzymujących azatioprynę z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Prawdopodobne jest osłabienie odpowiedzi na zabite szczepionki, taką reakcją na szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B obserwowano u pacjentów leczonych skojarzeniem azatiopryny i kortykosteroidów.

Cyklofosfamid

Leczenie cyklofosfamidem może wywoływać mielosupresję (szczególnie u osób leczonych wcześniej i/lub otrzymujących równocześnie chemioterapię i/lub radioterapię) i znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej. Ciężka immunosupresja prowadziła do ciężkich zakażeń, które czasem były przyczyną zgonu. Zgłaszano także występowanie sepsy, wstrząsu septycznego czy reaktywacji zakażenia utajonego. Cyklofosfamid należy stosować ze szczególną ostrożnością, jeśli w ogóle, u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego czy ciężką immunosupresją. O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, nie należy go stosować u pacjentów z liczbą leukocytów $< 2\,500$ komórek/mikrolitr (komórek/mm³) i/lub liczbą płytek krwi $< 50\,000$ komórek/mikrolitr (komórek/mm³). U pacjentów, u których występuje lub rozwija się ciężkie zakażenie leczenie cyklofosfamidem należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę.

Podczas leczenia cyklofosfamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza (po pojedynczych dawkach leku, ryzyko wzrastało także po wcześniejszej lub jednoczesnej radioterapii, lub leczeniu busulfanem), zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się owrzodzenie/martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza. Działanie toksyczne na układ moczowy może być podstawą do przerwania leczenia. Zgłaszano także przypadki prowadzące do śmierci. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykluczenie lub korekta niedrożności dróg moczowych. Należy regularnie wykonywać badanie osadu moczu na obecność erytrocytów i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki. Cyklofosfamid należy stosować ostrożnie, jeśli w ogóle, u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych. Krwimocz ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem, ale może się utrzymywać dłużej. Działanie cyklofosfamidu związane jest z nefrotoksycznością, w tym z martwicą kanalików nerkowych. W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego), w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, a te z kolei czasem do śmierci. Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdziu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego. Zgłaszano ostre działanie kardiotoksyczne przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu < 20 mg/kg. U pacjentów poddanych schematom leczenia, w skład których wchodził cyklofosfamid, zgłaszano występowanie arytmii nadkomorowych (włączając migotanie i trzepotanie przedsionków), jak i arytmii komorowych (włączając znaczne wydłużenie QT związane z częstoskurczem komorowym), w połączeniu lub bez innych objawów kardiotoksyczności. Ryzyko wystąpienia toksycznego działania cyklofosfamidu na serce może ulec zwiększeniu np. w następstwie podania wysokich dawek tego leku, u pacjentów w podeszłym wieku, u osób, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i/lub u chorych uprzednio lub równocześnie leczonych innymi substancjami kardiotoksycznymi. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Raportowano także występowanie choroby wenookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca, w tym prowadzące do niewydolności oddechowej. Chociaż częstość występowania działań toksycznych na płuca, towarzyszących temu leczeniu, jest niska, rokowania dla pacjentów, u których one

wystąpią są złe. Opóźnione wystąpienie objawów zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od początku leczenia cyklofosfamidem) wydaje się być związane ze szczególnie dużą śmiertelnością. Zapalenie płuc może rozwinąć się nawet w odstępie lat po leczeniu cyklofosfamidem. Ostre działanie toksyczne na płuca zgłoszono po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających. Zwiększone jest ryzyko raka dróg moczowych, jak również ryzyko mielodysplastycznych zmian, częściowo przechodzących w ostre białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym należą: chłoniak, rak tarczycy i mięsaki. W niektórych przypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego. Ryzyko wystąpienia raka pęcherza można znacznie zmniejszyć poprzez zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego.

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenokluzyjną wątroby (VOLD). Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloablacji) w okresie przygotowawczym do przeszczepu szpiku kostnego, w skład którego wchodzi cyklofosfamid w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfan lub inne środki, zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka wystąpienia VOLD. Po terapii cytoredukcyjnej, objawy kliniczne zazwyczaj rozwijają się od 1 do 2 tygodni po przeszczepie i charakteryzują się gwałtownym przyrostem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem i hiperbilirubinemią/żółtaczką. Tym niemniej, wykazano, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi okres małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu. Jako powikłanie VOLD może rozwinąć się zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek śmiertelny w następstwie VOLD związanej z przyjmowaniem cyklofosfamidu. Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD przy terapii cytoredukcyjnej dużymi dawkami należą: istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby, uprzednia radioterapia brzucha oraz obniżony stan sprawności pacjenta.

Cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci (również przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia). Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność (w tym nieodwracalną) u obu płci. Rozwój bezpłodności wydaje się zależeć od dawki cyklofosfamidu, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia.

U znaczącego odsetka kobiet leczonych cyklofosfamidem dochodzi do braku miesiączki, przejściowego lub trwałego, powiązanego ze zmniejszonym wydzielaniem estrogenu i zwiększonym wydzielaniem gonadotropin. U starszych kobiet, w szczególności, zanik miesiączki może być trwały. W związku z leczeniem cyklofosfamidem zgłaszano także skąpe miesiączki. Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe, mają regularne miesiączki i mogły następnie zachodzić w ciążę. Dziewczęta leczone cyklofosfamidem, u których po zakończeniu leczenia czynność jajników pozostała bez zmian, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnego wystąpienia menopauzy (zanik miesiączek przed ukończeniem 40 roku życia).

U mężczyzn leczonych cyklofosfamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia, które są zazwyczaj związane ze zwiększonym wydzielaniem gonadotropin, ale prawidłowym wydzielaniem testosteronu. U tych pacjentów nie stwierdza się zazwyczaj zaburzeń potencji i libido. Chłopcy leczeni cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe, ale może u nich wystąpić oligospermia lub azospermia. W pewnym stopniu może wystąpić atrofia jąder. Azospermia wywołana cyklofosfamidem jest u niektórych pacjentów odwracalna, aczkolwiek przywrócenie stanu prawidłowego może trwać nawet kilka lat od zakończenia terapii. Mężczyźni tymczasowo bezpłodni w wyniku leczenia cyklofosfamidem mogli następnie płodzić dzieci.

W związku z podawaniem cyklofosfamidu, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci. Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące.

Cyklofosfamid może również zaburzać prawidłowe gojenie się ran.

Zgłaszano wypadanie włosów i może ono wystąpić z większą częstością przy stosowaniu większych dawek. Należy spodziewać się, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu podawania leku lub nawet w czasie stałego leczenia, ale mogą mieć inną strukturę i kolor.

Podawanie cyklofosfamidu może powodować nudności i wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

U pacjentów z zaburzeniami nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę.

Pacjenci z niewydolnością nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawki kortykosteroidów w przypadku narażenia na stres związany z działaniem toksycznym cytostatyków, w tym cyklofosfamidu.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Aktualizacja

W dniach 28-29 września 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania azatiopryny i cyklofosfamidu na stronach URPL i FDA. Poniżej podano odnalezione informacje.

FDA zmodyfikowała ulotkę dla leku Imuran (azatiopryna) w części dotyczącej działań niepożądanych dodając wątrobowo-śledzionowego chłoniaka z komórek T (HSTCL) w 2008 r. oraz zespół Sweeta w 2011 r. [FDA 2008, FDA 2014_2011]. Ponadto w 2011 r. po leczeniu immunosupresyjnym, w tym azatiopryną raportowano porejestacyjne przypadki nowotworów, w tym chłoniaka po przeszczepieniu i HSTCL, a w 2014 r. przypadki PML [FDA 2014_2011, FDA 2011].

W 2016 r. EMA podała nową treść informacji o produkcie zawierającym azatioprynę w ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania: mutagenność z rakotwórczością lub rakotwórczość, zespół aktywacji makrofagów oraz w ramach działań niepożądanych: rzadko nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniak i inne), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy *in situ* [URPL 2016].

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raport nr AOTM-OT-434-18/2014.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W porównaniu z raportem nr AOTM-OT-434-18/2014 zmianie uległy ceny produktów leczniczych zawierających azatioprynę (niewielkiemu obniżeniu uległy ceny, w tym wysokość limitu finansowania, natomiast wysokość dopłaty pacjenta wzrosła nieznacznie tylko dla produktu Imuran), a ceny dla produktu zawierającego cyklofosfamid pozostały takie same. Poniżej podano dane zgodne z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z 25.10.2016 r.

Tabela 8. Finansowanie produktów leczniczych zawierających azatioprynę i cyklofosfamid [OMZ 25.10.2016]

Produkt leczniczy, postać, dawka, zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,10	29,10	ryczałt	3,20
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,57	17,46	ryczałt	4,31
Imuran, tabl. powł., 50	5909990277810	50,11	61,75	58,20	ryczałt	7,11

mg, 100 szt. (4 blist.po 25 szt.)						
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	88,08	88,08	ryczałt	3,20

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Poniżej podano aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w poszczególnych latach (komunikaty DGL).

Wartość refundacji ceny produktów zawierających azatioprynę (Azathioprine VIS i Imuran) wyniosła ok. 4,56 mln zł w 2014 roku, 5,13 mln zł w 2015 roku oraz 2,57 mln zł w pierwszej połowie 2016 r. Natomiast wartość refundacji ceny produktu zawierającego cyklofosfamid (Endoxan) wyniosła 0,64 mln zł w 2014 roku, 0,57 mln zł w 2015 roku i 0,30 mln zł w pierwszej połowie 2016 r.

Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL, stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Tabela 9. Ilość zrefundowanych opakowań leku i wielkość kwoty refundacji leków zawierających azatioprynę i cyklofosfamid wg danych NFZ [DGL 2014, DGL 2015, DGL 2016]

Nazwa produktu leczniczego	Kod EAN	2014		2015 r.		I połowa 2016 r.	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji
Azathioprine VIS	5909990232819	100 215,6	2 655 667,35	98 282,8	2 604 269,98	50 260,6	1 305 909,54
Azathioprine VIS	5909990232826	16 455	240 658,75	16 410	240 361,42	7 970	114 122,14
Imuran	5909990277810	29 884,25	1 666 435,1	40 947	2 283 059,64	21 048	1 151 842,5
Endoxan	5909990240814	7 392,76	639 919,11	6 554,68	566 073,23	3 413	295 225,04

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL. Wystosowano je na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Według najnowszych wytycznych klinicznych substancjami zalecanymi warunkowo u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc są: nintedanib i pirfenidon. Są to produkty zarejestrowane centralnie (u dorosłych w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc), ale niefinansowane ze środków publicznych w Polsce.

W poprzednim raporcie nr AOTM-OT-434-18/2014 poinformowano, że jednymi z najczęściej stosowanych leków w leczeniu śródmiąższowego zapalenia płuc są glikokortykosteroidy (wg odnalezionej literatury medycznej i opinii ekspertów klinicznych).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach aktualizacji raportu odnaleziono 2 wytyczne kliniczne (międzynarodową z 2015 r. – będącą aktualizacją dla wytycznej z 2011 r. oraz portugalską z 2016 r.) dotyczące leczenia idiopatycznego zwłóknienia płuc. W wytycznych tych nie zaleca się stosowania trójlekowej terapii N-acetylocysteiną, azatiopryną i prednizonem. W portugalskiej wytycznej poinformowano, że cyklofosfamid może być dodawany do kortykosteroidów i antybiotyków, w przypadku zaostrzeń choroby (pomimo braku rozstrzygających dowodów na korzyść takiej terapii). W dokumentach tych nie odniesiono się do monoterapii azatiopryną czy cyklofosfamidem.

W opracowaniu z 2014 r. odnaleziono 5 wytycznych klinicznych (brytyjska 2013 r., amerykańska 2012 r., międzynarodowa z 2011 r., francuska 2008 r., międzynarodowa z 2008 r.) dotyczących leczenia śródmiąższowych zapaleń płuc. Nie zaleca się stosowania azatiopryny ani leków immunomodulujących (np. azatiopryny, cyklofosfamidu) z kortykosteroidami w leczeniu idiopatycznego zwłóknienia płuc. W przypadku, gdy azatiopryna lub cyklofosfamid zostały już zastosowane bądź są zalecane ze wskazań indywidualnych (np. śródmiąższowa choroba płuc związana z twardziną układową), rekomenduje się ścisły nadzór nad ich stosowaniem pod kątem wystąpienia możliwych działań niepożądanych. Leczenia trójlekowe prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny nie jest zalecane, jednak w uzasadnionych przypadkach może być zastosowane.

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i wcześniejszego opracowania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania azatiopryny czy cyklofosfamidu we wskazaniu śródmiąższowe zapalenia płuc.

Analiza efektywności klinicznej

Podsumowanie badań odnalezionych w trakcie aktualizacji (oparto się na tych, w których wskazano postać leków jako doustną zgodnie ze zleceniem MZ)

Na podstawie odnalezionego badania dotyczących zastosowania CYC w postaci doustnej (Clements 2015, Volkmann 2015) w leczeniu pacjentów z ILD-SSc można wskazać, iż przedmiotowa technologia lekowa wykazała podobną skuteczność pod względem poprawy parametru FVC jak MMF. Poprawa stanu klinicznego wykonana za pomocą kwestionariusza TDI i wskaźnika MRSS była wyższa w ramieniu CYC niż MMF (brak informacji o IS wyników). Więcej pacjentów przerwało leczenie oraz zmarło w trakcie terapii w ramieniu CYC niż MMF (odpowiednio: 39 vs.20 oraz 11 vs.5). Również w ramieniu CYC wystąpiło więcej SAE związanych z zastosowanym leczeniem (22,2% vs 7,1%). Powyższe badania zostały opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, co znacząco obniża ich wiarygodność.

Na podstawie odnalezionego badania dotyczącego zastosowania AZA w postaci doustnej (Iudici 2014) można wskazać, iż przedmiotowa technologia lekowa może być stosowana u pacjentów chorych na ILD-SSc, którzy odpowiedzieli na leczenie dożylnym CYC.

Podsumowanie na podstawie wcześniejszych raportów

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

Azatiopryna, ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej jakości, nie może być obecnie rekomendowana jako leczenie wprowadzające u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc. Istnieją jednak dane sugerujące zasadność jej stosowania jako terapii podtrzymującej po dożylnym CYC

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-OT-434-19/2013 – “Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”;

Raport Nr: AOTM-OT-434-18/2014 – „Azatiopryna i cyklofosfamid we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenia płuc. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”;

8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (27.09.2016)

ID	Search	Hits
1	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees	442
2	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1106
3	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4089
4	azathiop* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2360
5	cyclophospha* ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8133
6	#2 or #3 or #4 or #5	10524
7	#1 and #6	57

PubMed (Medline) (27.09.2016)

ID	Search	Hits
1	Search azathioprine[MeSH Terms]	13648
2	Search azathiopr*[Title/Abstract]	13762
3	Search (azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms]	20930
4	Search cyclophosphamide[MeSH Terms]	49338
5	Search cyclophospham*[Title/Abstract]	43062
6	Search (cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms]	66389
7	Search (((cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms])) OR ((azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms])	84351
8	Search Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]	51788
9	Search Lung Diseases, Interstitial[Title/Abstract]	19194
10	Search (lung diseases, interstitial[Title/Abstract]) OR lung diseases, interstitial[MeSH Terms]	63292
10	Search (((lung diseases, interstitial[Title/Abstract]) OR lung diseases, interstitial[MeSH Terms])) AND (((cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms])) OR ((azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms])	2421

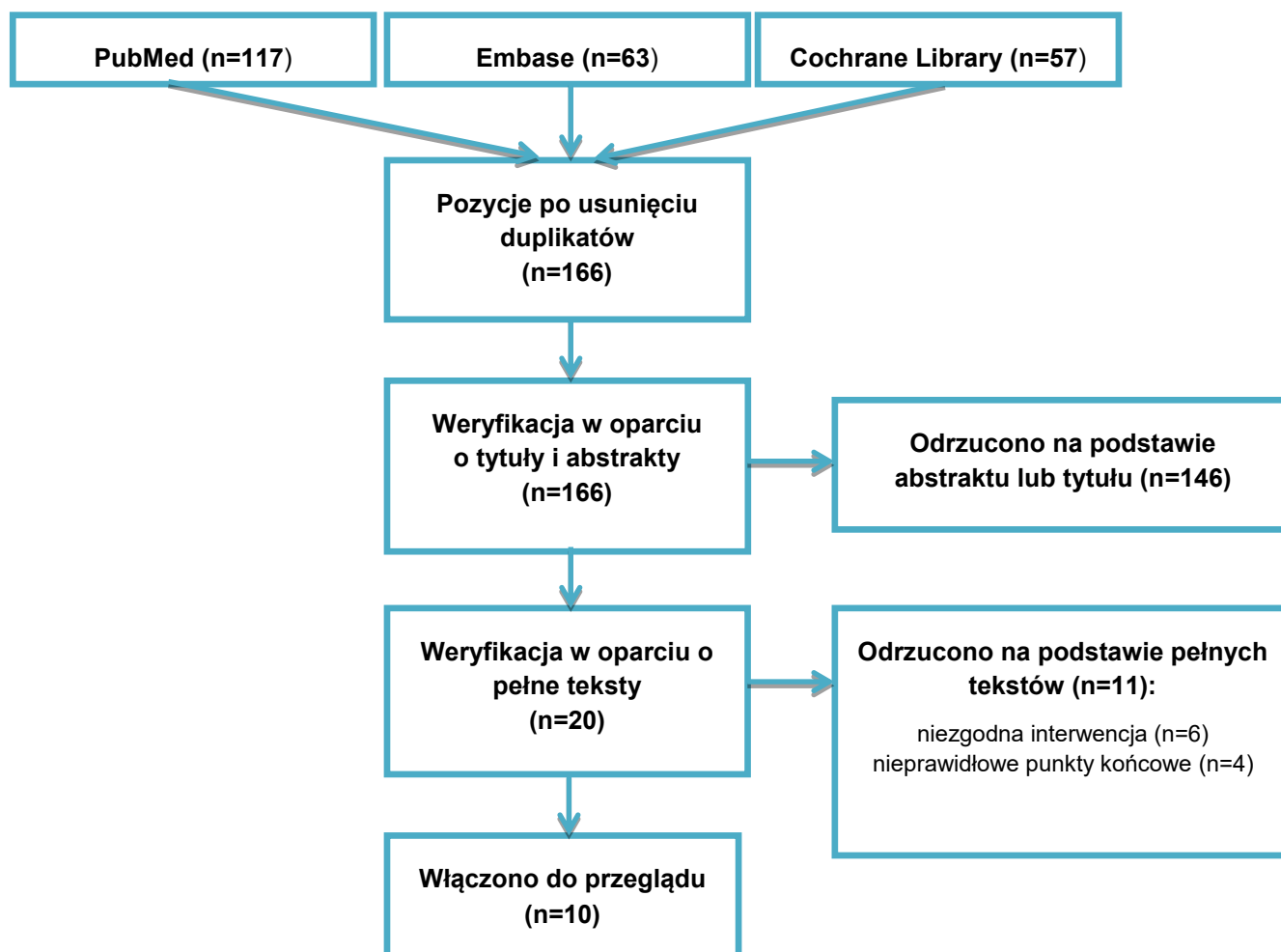
11	Search (((lung diseases, interstitial[Title/Abstract]) OR lung diseases, interstitial[MeSH Terms])) AND (((cyclophospham*[Title/Abstract]) OR cyclophosphamide[MeSH Terms])) OR ((azathiopr*[Title/Abstract]) OR azathioprine[MeSH Terms])) Filters: Publication date from 2014/11/06 to 2016/12/31	117
----	---	-----

Embase (Ovid) (27.09.2016)

ID	Search	Hits
1	*interstitial lung disease/ or *interstitial pneumonia/	10409
2	*azathioprine/	11424
3	*cyclophosphamide/	29603
4	*methotrexate/	27218
5	"Azathiop*" .ti,ab,kw.	18531
6	"cyclophospha*" .ti,ab,kw.	49791
7	"methotre*" .ti,ab,kw.	44831
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	123631
9	1 and 8	812
10	exp "systematic review"/	139042
11	(systematic* and review*) .ti,ab,kw.	150665
12	10 or 11	195727
13	exp meta analysis/	147682
14	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis) .ti,ab,kw.	115186
15	13 or 14	161885
16	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	590376
17	(random* or mask* or blind* or control*) .ti,ab,kw.	4202852
18	(trial or study or experiment) .ti,ab,kw.	7293084
19	17 and 18	2270994
20	16 or 19	2494638
21	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	931114
22	(consensus and development) .ti,ab,kw.	20262
23	(outcomes and research) .ti,ab,kw.	117578
24	(evidence and based and medicine) .ti,ab,kw.	32194
25	21 or 22 or 23 or 24	1046815
26	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	394191
27	"consensus*" .ti,ab,kw.	154582
28	„standard*" .ti,ab,kw.	1240227
29	"recommendation*" .ti,ab,kw.	234563
30	"Guidance*" .ti,ab,kw.	106922

31	"guideline*"'.ti,ab,kw.	358152
32	27 or 28 or 29 or 30 or 31	1885163
33	25 or 26 or 32	2868219
34	12 or 15 or 20 or 32	4611870
35	9 and 34	183
36	Data publikacji 2014-2016	63

8.3. Diagram PRISMA



8.4. Publikacje wykluczone z wyszukiwania

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Ba bir-Gurman 2015	A Balbir-Gurman, M Yigla, LGuralnik, Long-Term Follow-Up of Patients with Scleroderma Interstitial Lung Disease Treated with Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy: A Single-Center Experience, IMAJ VOL 17 march 2015	Dożylna postać podania leków
Canestaro 2015	Canestaro W.J., Forrester S., Ho L., Devine B., Drug Therapy for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review And Network Meta-Analysis	Brak wyników dla przedmiotowych leków
Castillo 2014	Castillo a.g-d., Simeón-Aznar C.P., Fonollosa-Pla V., Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody, Seminars in	Dożylna postać podania leków

	Arthritisand Rheumatism 44 (2014) 331–337	
Huscher 2015	Huscher D, Adler S, Siegert E, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Becker K, Czirjak L, Del Galdo F, Denton CP, Distler O, Foeldvari I, Garay-Toth B, Guiducci S, Jaeger VK, Lóránd V, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Müller-Ladner U, Nihtyanova SI, Tarnier IH, Valentini G, Vettori S, Waker UA, Riemekasten G. Immunosuppressive "Routine" Treatment of SSc Patients with Limited	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa
Kelly 2014	C. Kelly , E. Palmer , J. Gordon, Pulsed cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD), Ann Rheum Dis 2014;73:74	Dożylna postać podania leków
Kim 2016	Kim HJ, Tashkin DP, Gjertson DW, et al., Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment, Ann Rheum Dis Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2015-208929	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa
Notarnicola 2015	A. Notarnicola, M. Dastmalchi, L. Dani, Intravenous Cyclophosphamide According to the Euro-Lupus Nephritis Protocol for Progressive Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis/Dermatomyositis, Ann Rheum Dis 2015;74:592 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.5903	Dożylna postać podania leków
Rochweg 2016	Rochweg B., Neupane B., Zhang Y., Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis, BMC Medicine (2016) 14:18	Brak wyników dla monoterapii przedmiotowymi lekami
Schupp 2016	Schupp J.C., Köhler T., Müller-Quernheim J., Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases, Respiration 2016;91:296–301	Dożylna postać podania leków
Sharma 2014	Sharma S., Banya W., Renzoni E., Wells A., Toby, Cyclophosphamide for the treatment of inflammation driven fibrotic interstitial lung disease, European Respiratory Journal 2014 44	Dożylna postać podania leków

9. Piśmiennictwo

ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS, 50 mg, tabletki http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan, 50mg, tabletki drażowane http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2214
ChPL Esbriet	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Esbriet 267 mg kapsułki twarde http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran, 25 mg i 50 mg, tabletki powlekane http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3049
ChPL Ofev	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev 100 mg kapsułki miękkie, Ofev 150 mg kapsułki miękkie http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Clements 2015	Clements PJ, Tashkin D, Roth M, Khanna D, Furst DE, Tseng CH, Vo kmann ER, Elashoff R. The Scleroderma Lung Study II (SLS II) Shows That Both Oral Cyclophosphamide (CYC) and Mycophenolate Mofetil (MMF) Are Efficacious in Treating Progressive Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc) [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). http://acrabstracts.org/abstract/the-scleroderma-lung-study-ii-sls-ii-shows-that-bothoral-cyclophosphamide-cyc-and-mycophenolate-mofetil-mmf-are-efficacious-in-treatingprogressive-interstitial-lung-disease-ild-in-patients-w/
DGL 2014	Aktualności Centrali. Komunikat DGL z 24.06.2015 r., informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2014 r. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html
DGL 2015	Aktualności Centrali. Komunikat DGL z 21.06.2016 r., informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-grudzień 2015 r. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6879.html
DGL 2016	Aktualności Centrali. Komunikat DGL z 23.09.2016 r., informację o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – czerwiec 2016 r. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6918.html
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
FDA 2008	Imuran (azathioprine) 50 mg Tablets and 100 mg (as the sodium salt) for Intravenous Injection July 2008 http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121954.htm
FDA 2011	Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers, Azathioprine and/or Mercaptopurine: Update on Reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm
FDA 2014_2011	Imuran (azathioprine) Tablets and Injection. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258794.htm
Ge 2015	Y. Ge, Q. Peng, S. Zhang, H. Zhou, X. Lu, G. Wang, Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review, Clin Rheumatol. 2015 Jan;34(1):99-105
Iqbal 2015	C. Kelly, E. Palmer, J. Gordon, Pulsed cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD), Ann Rheum Dis 2014;73:74
Iudici 2014	Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Bocchino M, Sanduzzi Zamparelli A, Cappabianca S, et al. Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders. Semin Arthritis Rheum Sep 8 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.09.003
Kwon 2014	H.M. Kwon, E.H. Kang, D.J. Go, Efficacy and safety of long term Cyclophosphamide treatment for interstitial lung disease in systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 2014;73:1011 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.4302
Lee 2015	Lee, C.T. 2015. Azathioprine use in patients with connective tissue disease-associated usual interstitial pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Conference (var. pagings): 2015.
Loveman 2014	Loveman et al.: The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. BMC Pharmacology and Toxicology 2014 15:63.
OMZ 25.10.2016	Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79)

ORP 322/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 323/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 323/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Poormoghim 2014	Poormoghim, H., Rezaei, N., Sheidaie, Z. et al. Rheumatol Int (2014) 34: 1691. doi:10.1007/s00296-014-3026-y
Portugalia 2016	Cordeiroa CR., et al., Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. Rev Port Pneumol. 2016;22(2):112---122
Świat 2015	Raghu G., et al., An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline, Am J Respir Crit Care Med Vol 192, Iss 2, pp e3–e19, Jul 15, 2015
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://urpl.gov.pl/
URPL 2016	European Medicines Agency, Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 14-17 marca 2016 r., 1 April 2016, EMA/PRAC/224931/2016 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/Other/2016/04/WC500204647.pdf
Volkman 2015	Volkman ER, Roth M, Elashoff R, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Goldin J, Tashkin D. Safety and Tolerability of Cyclophosphamide Versus Mycophenolate for Systemic Sclerosis-Related, Interstitial Lung Disease [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). http://acrabstracts.org/abstract/safety-and-tolerability-of-cyclophosphamide-versusmycophenolate-for-systemic-sclerosis-related-interstitial-lung-disease/ .
Wallace 2016	Wallace B, Vummidi D, Khanna D., Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature., Curr Opin Rheumatol. 2016 May;28(3):236-45. doi: 10.1097/BOR.0000000000000270.