



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

### **Azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniach: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc**

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-434-56/2016

Data ukończenia: 10 listopad 2016 r.

## Wykaz skrótów

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

**ANCA** – ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów Występują w określonych jednostkach chorobowych m.in. w ziarniniaku Wegenera, mikroskopowym zapaleniu naczyń, zespole Churga-Strauss

**AZPP** - alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

**bd.** – brak danych

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

**CSS** – ang. Churg–Strauss syndrome, Zespół Churg–Strauss

**EMA** – European Medicines Agency

**FFS** – ang. 5-factors score, narzędzie stosowane do oceny aktywności zapalenia naczyń, uwzględniający 5 zmiennych: dysfunkcję nerek, proteinurię, zajęcie serca, przewodu pokarmowego i centralnego układu nerwowego.

**GPA** – ang. granulomatosis with polyangiitis, ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym

**HTA** – ocena technologii medycznych

**IS** – istotny statystycznie

**ITT** – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**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.)

**LPZ** – leki przeciwzapalne

**MPA** – ang. microscopic polyangiitis, mikroskopowe zapalenie naczyń

**nd** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**PAN** – ang. polyarteritis nodosa, guzkowe zapalenie tętnic

**PChZ** - przewlekła choroba ziarniniakowa

**PML** – ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

**QoL** – ang. *quality of life*, jakość życia

**RCT** – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą konterolną

**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 refundacji** – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

**Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**WG** – ang. Wegener granulomatosis, ziarniniakowatość Wegenera

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
<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. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>12</b>
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	12
5.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	19
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>23</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	23
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>25</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>27</b>
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	27
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-04-07  
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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.207.2016.1.ISU

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: azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

**Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azathioprinum, cyclophosphamidum, methotrexatum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji – zgodnie z wykazem załączonym do pisma znak PLA.4600.570.2016.1.ISU z dnia 7 listopada 2016 r**

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
<b>Azathioprinum</b>			
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
<b>Cyclophosphamidum</b>			
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	Baxter Polska Sp. z o.o.
<b>Methotrexatum</b>			
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	Ebewe Pharma
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	
Metotab, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909991064228	Medac Gesellschaft

Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	5909991064266	Fur Klinische Specialpreparate
Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303	
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	Orion Corporation
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj. po100 szt.)	5909990730346	

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

Zgodnie z załącznikiem do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.570.2016.1.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Methotrexatum	doustna	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL
2.	Cyclophosphamidum	doustna	sarkoidoza;
3.	Azathioprinum	doustna	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChP

Żadna z CHPL dla produktów Trexan, Metotab, Methotrexat-Ebewe, Imuran, Azathioprine VIS we wskazaniach rejestracyjnych nie wymienia ziarniniakowych chorób płuc.

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), 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 Produkt 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-434-17/2014, 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;
- przedstawienie informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach

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

**Tabela 2. 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-434-17/2014. W niniejszym opracowaniu podano jedynie dodatkowe informacje nie zawarte w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-17/2014.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej nowej rekomendacji klinicznej towarzystw naukowych. Jednocześnie w rozdziale 4. niniejszego opracowania przedstawiono najważniejsze wnioski z rekomendacji EULAR wskazanej przez eksperta klinicznego [REDACTED]
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje (Puéchal 2016, Vizek 2015 i Hazlewood 2014). Dodatkowo przedstawiono wyniki z badań wskazanych przez eksperta klinicznego [REDACTED] (Jayne 2003, Baughman 2000, Metzler C 2004, Vucinic 2002, Lewis 1999, Muller-Quernheim 1999, Goljan-Geremek 2014, Vorselaars 2013, Nagai 2014, Bosch 2007). 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	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych

finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach (komunikaty DGL) opisano w rozdziale 6. niniejszego opracowania.
--	---

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-434-17/2014.

##### Aktualizacja danych

Uwzględniono dodatkową postać preparatu Trexan (tabletki 2,5 mg) nie przedstawioną w raporcie AOTM-OT-434-17/2014, posiadającą następujące wskazania rejestracyjne:

- Łuszczyca.

- Chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuc, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsaki kości.

- Ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci. Ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci opanowych białaczek i chłoniaków. Chłoniak nieziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy. Chłoniak Burkitta.

W porównaniu z raportem nr AOTM-OT-434-17/2014, opartym na obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 22.10.2014 r., a aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 19.08.2016 r. usunięto jedno ze wskazań pozarejestracyjnych dla substancji czynnych:

- cyclophosphamidum, tj.: ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- methotrexatum, tj.: śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL.

Oprócz opisanej w ww. raporcie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości z 2014 r. (opinia nr 28/2014 z 20.01.2014r.) dotyczącej przedmiotowych technologii medycznych, w 2014 r. Rada wydała kolejną pozytywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną:

- methotrexatum we wskazaniu sarkoidoza oraz ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL (ORP nr 324/2014 z 14.11.2014 r.);
- cyclophosphamidum we wskazaniu sarkoidoza (ORP nr 323/2014 z 14.11.2014 r.);
- azathioprinum we wskazaniu sarkoidoza oraz ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL (ORP nr 322/2014 z 14.11.2014 r.).

Natomiast Rada wydała negatywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną:

- cyclophosphamidum we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL (ORP nr 323/2014 z 14.11.2014 r.).

Po negatywnej opinii Rady Przejrzystości (ORP nr 323/2014 z 14.11.2014 r.) usunięto z obwieszczenia MZ wskazanie pozarejestracyjne cyklofosfamidu: ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL.

**Opinia otrzymana od eksperta klinicznego –** [REDACTED]

##### Sarkoidoza

Sarkoidoza jest chorobą ogólnoustrojową. Zajęcie innych narządów niż układ chłonny i płuca, takich jak nerki, serce i centralny układ nerwowy stanowi zagrożenie życia. W przypadku oporności na klasyczne leczenie glikosteroidami lub konieczności stosowania mniejszych niż wskazane dawek glikosteroidów w sarkoidozie może istnieć potrzeba zastosowania metotreksatu lub azatiopryny lub nawet cyklofosfamidu.

##### **Wniosek**



W mojej opinii istnieje uzasadnienie aby Azathioprinum, Methotrexatum i Cyclophosphamidum stosowane w leczeniu sarkoidozy były finansowane ze środków publicznych. Wskazanie do takiego leczenia powinno być ustalane w wybranych ośrodkach (eksperckich). [Wells AU i wsp. *British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, Interstitial lung disease guideline. Thorax* 2008; 63: v1-v58. Baughman RP i wsp. *Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60-66, Vucinic VM: *What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:470-476, Demeter SL: *Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroid. Treatment with cyclophosphamide. Chest* 1988; 94: 202-203, Arai M, Sugiura A: *Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with sarcoidosis: successful treatment with intravenous pulse cyclophosphamide. Intern Med* 2001; 40:1261-1262, Lewis SJ i wsp. *Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 87-92, Muller-Querrheim J i wsp. *Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. Eur Respir J* 1999; 14:1117-1122, Baughman RP, Costabel U, du Bois RM: *Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med* 2008; 29: 533-48, Korsten P i wsp. *Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. Clin Pulmon Med* 2016; 23: 67-75, Baughman RP, Grutters JC: *New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs and other treatment approaches. Lancet Respir Med* 2015; 3:813-22, Vorselaars A i wsp. *Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:479-487, Goljan-Geremek A i wsp. *Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 518-33, Vorselaars A i wsp. *Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. Chest* 2013; 144:805-12, Nagai S i wsp.: *Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. Intern. Med* 2014; 53:427-33, Varron L i wsp. *Spinal cord sarcoidosis: report of seven cases. Europ J Neurol* 2009; 16:289-296]

### **Ziarniniakowe choroby płuc**

Ziarniniakowe choroby płuc są niejednorodną grupą do której należą jednostki o różnej patologii i różnym obrazie klinicznym ale we wszystkich podstawowym leczeniem jest leczenie immunosupresyjne.

Do grupy są zaliczne: ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym (granulomatosis with polyangiitis - GPA), dawniej zwana ziarniniakowością Wegenera; ziarniniakowość Churga i Strauss czyli alergiczne zapalenie naczyń z ziarniniakowością, ziarniniakowość z komórek Langerhansa czyli histiocytoza z komórek Langerhansa (dawniej histiocytoza X), oraz ziarniniakowe choroby płuc bez zapalenia naczyń: sarkoidoza, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i kilka rzadkich chorób w których występuje obraz ziarniniaków w badaniu mikroskopowym wycinków płuc.

W leczeniu ziarniniakowości GPA od kilkudziesięciu lat cyklofosfamid jest podstawowym lekiem stosowanym zarówno w celu uzyskania remisji jak i jej podtrzymania. W ziarniniakowości Churga i Strauss podstawowymi lekami są glikosteroidy ale cyklofosfamid bywa konieczny w celu uzyskania remisji.

Azathiopryna i metotreksat są stosowane zarówno w celu uzyskania jak i podtrzymania remisji. W badaniach randomizowanych wykazano, że po uzyskaniu remisji w ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) przy pomocy cyklofosfamidu, bardzo dobre wyniki leczenia podtrzymującego, zarówno pod względem skuteczności jak i bezpieczeństwa można uzyskać przy pomocy przewlekłego stosowania azathiopryny.

W ziarniniakowości Churga i Strauss zarówno cyklofosfamid jak i metotreksat są skuteczne dla uzyskania remisji jednak metotreksat w praktyce jest stosowany rzadko.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy azathiopryna i metotreksat mają ugruntowane, ważne miejsce w leczeniu ziarniniakowości GPA i ziarniniakowości Churga i Strauss.

### **Wniosek**

Zasadne jest aby Azathioprinum i Methotrexatum w leczeniu ziarniniakowych chorób płuc z zapaleniem naczyń były finansowane ze środków publicznych. [Fauci A i wsp. *Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med* 1983;98:76-85. Guillevin L i wsp. *A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum* 1997;40:2187-2198. Cohen P. i wsp. *Churg-Strauss syndrome with poor prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticosteroids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis Rheum* 2007; 57: 686-693. Jayne D i wsp. *A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med* 2003; 349:36-44. Pagnoux C i wsp. *Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med.* 2008; 359:2790-2803. Metzler C i wsp. *Churg-Strauss syndrome: successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S35-S40. Bosch X. i wsp. *Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-*

associated vasculitis. A Systematic Review. JAMA 2007; 298: 655-669. Mukhtyar C i wsp. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-317. Mahr A. i wsp. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. Curr Opin Rheumatol 2014; 26: 16-23. Puechal X i wsp. French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum 2016; 68:690-701 Pagnoux Ch. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheum 2016;3: 122-33]

### Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

W zaliczanym do chorób ziarniniakowych alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych (hypersensitivity pneumonitis) stosowane jest leczenie immunosupresyjne glikosteroidami. W przypadkach opornych, szczególnie w postaciach przewlekłych powodujących włóknienie płuc próbuje się stosować azatioprynę dodaną do zmniejszonej dawki glikosteroidów. W retrospektywnym badaniu Morisset J i wsp (2016) leczenie azatiopryną lub mykofenolanem mofetilu przynosiło istotną poprawę czynności płuc ocenianą wskaźnikiem zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLco).

### Wniosek

Uzasadnione jest aby lek Azathioprinum był finansowany ze środków publicznych w leczeniu alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych - postać przewlekła. Decyzja o potrzebie takiego leczenia powinna być podejmowana w ośrodkach eksperckich. [Sahoko C i wsp. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern. CHEST 2016; 149: 1473-81, Morell F i wsp. Hypersensitivity pneumonitis: challenges in diagnosis and management, avoiding surgical lung biopsy. Semin Respir Crit Care Med 2016; 37:395-405, Morisset J i wsp. Mycophenolate mofetil and azathioprine in hypersensitivity pneumonitis. PA3885. European Respiratory Society Congress, London, Sept 6.2016].

## 3.2. Alternatywne technologie medyczne

Według opinii eksperta klinicznego [REDACTED]

- W sarkoidozie w przypadku oporności na klasyczne leczenie glikosteroidami lub konieczności stosowania mniejszych niż wskazane dawek glikosteroidów można zastosować metotreksat lub azatioprynę lub nawet cyklofosfamid;
- W ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym cyklofosfamid jest podstawowym lekiem stosowanym zarówno w celu uzyskania remisji jak i jej podtrzymania;
- W ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym azatiopryna i metotreksat są stosowane zarówno w celu uzyskania jak i podtrzymania remisji;
- W ziarniniakowości Churga i Strauss podstawowymi lekami są glikosteroidy. Cyklofosfamid jak i metotreksat są skuteczne dla uzyskania remisji jednak metotreksat w praktyce jest stosowany rzadko;

Według wytycznych międzynarodowych i amerykańskich dotyczących leczenia sarkoidozy (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, American Thoracic Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, Foundation for Sarcoidosis Research) oraz europejskich (The European League Against Rheumatism - EULAR 2009) leki immunosupresyjne lub przeciwzapalne w leczeniu sarkoidozy, ziarniniakowych chorób płuc powinny być stosowane, tylko w przypadku wystąpienia nieskuteczności kortykosteroidów lub działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem bądź w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów.

U pacjentów z przewlekłą sarkoidozą płucną, u których leczenie kortykosteroidami jest niewystarczające lub niezalecane, wskazane jest stosowanie leczenia metotreksatem lub azatiopryną. Często w powyższych przypadkach metotreksat wskazywany był jako lek pierwszego wyboru. Cyklofosfamid ze względu na swoją toksyczność powinien być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia azatiopryną i metotreksatem.

W ziarniniakowych chorobach płuc metotreksat, azatiopryna i cyklofosfamid najczęściej stosowane są w skojarzeniu z kortykosteroidami. W leczeniu ziarniaki Wegenera terapią standardową w przypadku indukcji remisji jest połączenie kortykosteroidów wraz z przyjmowanym doustnie cyklofosfamidem.

Z wyjątkiem cyklofosfamidu stosowanego w ziarniniakowych chorobach płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL, pozostałe substancje tj.: azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniu: sarkoidaza oraz azatiopryna, i metotreksat we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL są refundowane w Polsce [WLR 25.10.2016].

#### 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 7 listopada 2016 r. zaktualizowano wyszukiwanie wytycznych klinicznych towarzystw naukowych przeprowadzone w raporcie nr AOTM-OT-434-17/2014. Dodatkowo przeszukano stronę Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej nowej rekomendacji klinicznej towarzystw naukowych. Jednocześnie przedstawiono najważniejsze wnioski z rekomendacji EULAR wskazanej przez eksperta klinicznego [REDACTED]

**Tabela 3. Wytyczne kliniczne EULAR 2009**

Kraj, rok (organizacje)	Przedmiot wytycznych	Zalecenia dotyczące leczenia	
EULAR 2009	EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis	<b>Wybrane zalecenia w terapii zapalenia naczyń</b>	<b>Poziom dowodów</b>
		Zalecane połączenie cyklofosfamidu (dożylnie lub doustnie) oraz glikokortykosteroidów w indukcji remisji zapalenia małych i średnich naczyń	1A dla WG i MPA 1B dla PAN i CSS
		Zalecane połączenie metotreksatu (doustnie lub pozajelitowo) oraz glukokortykoidów jako mniej toksycznej alternatywy do cyklofosfamidu w indukcji remisji zapalenia naczyń związanych z ANCA	1B
		Zalecane niskie dawki glikokortykosteroidów oraz azatiopryny, leflunomidu lub metotreksatu w ramach terapii podtrzymującej remisję	1B dla azatiopryny 1B dla leflunomidu 2B dla metotreksatu
		Zalecana diagnostyka w kierunku uporczywego, niewyjaśnionego krwimoczu u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na cyklofosfamid	2B
		<b>Siła dowodów</b> 1A – dowody na podstawie metaanalizy RCT 1B – dowody na podstawie przynajmniej 1 RCT 2A – dowody na podstawie przynajmniej 1 CCT 2B – dowody na podstawie przynajmniej 1 badania quasi-eksperymentalnego	
Źródło: <a href="http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/22447/1/563905.pdf">http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/22447/1/563905.pdf</a>			

W dniu 04 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

Patrz raport nr AOTM-OT-434-17/2014.

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację wyszukiwania w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) przeprowadzonego w raporcie AOTM-OT-434-17/2014. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 26 października 2016r.

Spośród 136 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów i usunięciu duplikatów do analizy włączono 3 publikacje (Puéchal 2016, Vizel 2015 i Hazlewood 2014). Wykluczenie publikacji miało miejsce zwykle z powodu niewłaściwego wskazania lub interwencji. Dodatkowo przedstawiono wyniki z badań wskazanych przez eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]

(Jayne 2003, Baughman 2000, Metzler C 2004, Vucinic 2002, Lewis 1999, Muller-Quernheim 1999, Goljan-Geremek 2014, Vorselaars 2013, Nagai 2014, Bosch 2007).

Poniżej przedstawiono odnalezione informacje.

Autor, rok	Cel badania	Metodyka	Wyniki	Wnioski
<b>Puéchal 2016</b>	Wnioski z badania WEGENT i innych krótkoterminowych badań sugerują, że azatiopryna (AZA) lub metotreksat (MTX) mogą skutecznie utrzymywać remisję zapalenia naczyń z ziarniniakowatością Wegenera (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA). Celem niniejszego badania jest ocena częstości nawrotów lub działań niepożądanych w przypadku odstawieniu 2 schematów terapeutycznych złożonych z AZA i MTX w dłuższej perspektywie czasu.	Do analizy włączono pacjentów z badania WEGENT. Pacjentów analizowano zgodnie z ich randomizacją w grupie leczonej AZA lub MTX. Oceniano m.in. ryzyko zgonu i nawrotu choroby.	Dane z okresu 10 lat były dostępne dla 112 (88,8%) z 126 uczestników badania WEGENT. Mediana follow-up wyniosła 11,9 lat (95% CI: 11,3-12,5 lat). U pacjentów leczonych AZA i MTX 10-letni OS wyniósł odpowiednio 75,1% (95% CI: 64,8-86,9%) i 79,9% (95% CI: 70,3-90,8%) (p = 0,56). Przeżycie wolne od nawrotu wyniosło odpowiednio 26,3% (95% CI: 17,3-40,1%) i 33,5% (95% CI: 23,5-47,7%) (p = 0,29) dla AZA i MTX. Nie zaobserwowano różnic między grupami w odniesieniu do szybkości nawrotu, zdarzeń niepożądanych, przeżycia bez poważnych działań niepożądanych i przeżycia bez nawrotów choroby.	Wyniki analizy długoterminowej potwierdzają, że AZA i MTX są porównywalne pod względem utrzymania remisji GPA lub MPA. Pomimo osiągnięcia dobrego przeżycia całkowitego, odsetek nawrotów i częstość zdarzeń niepożądanych wymagają dalszych badań i obserwacji w celu ograniczenia częstości ich występowania.
<b>Vizel 2015</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii metotretksatem w leczeniu sarkoidozy u 63 pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie.	Metotreksat podawano raz na tydzień w dawce 5-20 mg.	U 54% pacjentów odnotowano poprawę stanu zdrowia. Parametry mierzone za pomocą spirogramu i obrazu RTG uległy poprawie w 63,2 i 54% przypadków odpowiednio. Leczenie metotretksatem okazało się bezpieczne i musiało zostać przerwane tylko u 12,6% pacjentów.	Stwierdzono, że metotreksat może być stosowany w przynajmniej połowie przypadków z sarkoidozą jako alternatywa dla systemowej steroidoterapii
<b>Hazlewood 2014</b>	Ocena skuteczności leczenia nie-biologicznego w utrzymaniu remisji związanej z zapaleniem naczyń.	Przegląd wszystkich randomizowanych badań porównujących leflunomid, azatioprynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu u dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń z ziarniniakowatością Wegenera lub	Odnaleziono 3 badania (leflunomid-metotreksat, metotreksat-azatiopryna, azatiopryna-mykofenolan). Mykofenolan okazał się mniej skuteczny od pozostałych interwencji, jednocześnie HR	Leflunomid jest skuteczny w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z zapaleniem naczyń z ziarniniakowatością Wegenera lub m kroskopowym zapaleniem naczyń w porównaniu do innych

Autor, rok	Cel badania	Metodyka	Wyniki	Wnioski
		mikroskopowym zapaleniem naczyń. Oceniano przeżycie wolne od nawrotu. Jako metodę zastosowano metaanalizę sieciową.	zawierał 1. Leflunomid był lepszy od azatiopryny (HR= 0,43 [95% CI: 0,14-1,3]) oraz metotreksatu (HR=0,47 [95 % CRI: 0,18-1,2]), chociaż 95% CI zawierał 1. Z 90% prawdopodobieństwem leflunomid był najlepszą opcją terapeutyczną.	nie-biologicznych terapii. Jednocześnie wymagane są dalsze badania z randomizacją w celu potwierdzenia skuteczności leflunomidu.
<b>Goljan-Geremek 2014</b>	Kortykosteroidoterapia jest według aktualnych wytycznych WASOG/ATS/ERS leczeniem pierwszego rzutu u chorych na przewlekłą sarkoidozę. Jest to leczenie obarczone wysokim ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych, które pogarszają rokowanie odległe. Jednocześnie nie ma pewności, że gl kokortykosteroidy (GKS) modyfikują naturalny przebieg choroby. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia metotreksatem (MTX) w monoterapii chorych na przewlekłą sarkoidozę płucną.	Do leczenia zakwalifikowano 50 chorych na przewlekłą sarkoidozę płuc potwierdzoną badaniem histopatologicznym, 28M i 22K, w średnim wieku 45,55 ± 8,9 roku, ze średnim czasem trwania choroby do włączenia MTX wynoszącym 12,34 ± 20,49 roku. W latach 2004–2013 zastosowano u tych chorych MTX w monoterapii, w dawkach 10 mg lub 15 mg tygodniowo. Czterdziestu jeden pacjentów było wcześniej leczonych GKS. Wszyscy mieli wykonywane badania laboratoryjne, czynnościowe oraz radiologiczne układu oddechowego przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie monitorowania skuteczności (co 6 miesięcy) oraz bezpieczeństwa terapii (co 4–6 tygodni). Do analizy statystycznej oceniającej skuteczność leczenia włączono 49 chorych. Na podstawie retrospektywnej analizy wyników badań czynnościowych (FEV1, FVC, TLC, DLCO) wykonanych na zakończenie leczenia, w porównaniu z wynikami badań czynności płuc przed podaniem MTX (poprawa o 10% w zakresie FEV1, FVC, TLC lub o 15% DLCO), wyodrębniono chorych, u których stwierdzono obiektywną, istotną poprawę wskaźników czynnościowych płuc po leczeniu (grupa „z obiektywną poprawą po leczeniu”).	Okres leczenia wynosił od 6 do 24 miesięcy, średnio 60,75 ± 34,1 tygodnia. W całej grupie istotną poprawę po leczeniu MTX stwierdzono dla SaO2 min (%) (p = 0,043) oraz dla ΔSaO2 (%) (p = 0,048) ocenianej w czasie testu 6-minutowego marszu. Istotnie lepsze efekty leczenia uzyskano w grupie otrzymującej 15 mg MTX tygodniowo oraz u chorych, którzy otrzymali sumarycznie większą dawkę MTX podczas całej kuracji. Istotną statystycznie różnicę po 6 miesiącach leczenia między grupami leczonymi 15 mg v. 10 mg tygodniowo stwierdzono dla DLCO% pred (73,27 ± 12,7 v. 63,15 ± 16,4; p = 0,03). Obiektywną poprawę po leczeniu stwierdzono u 25 pacjentów (55%). Chorzy, u których stwierdzono obiektywną poprawę po MTX, mieli wyjściowo istotnie niższe wartości TLC i FVC w porównaniu z grupą bez poprawy po MTX. Po zakończeniu leczenia jedyną istotnie statystycznie różnicę między obiema grupami obserwowano w zakresie DLCO. U 11 chorych (22%) przerwano leczenie z powodu objawów ubocznych. Najczęściej obserwowanym objawem ubocznym leczenia był wzrost wskaźników wątrobowych (10 chorych, 20%). U 4 osób stwierdzono powikłania infekcyjne. U żadnego chorego nie stwierdzono powikłań zagrażających życiu.	Metotreksat w monoterapii może być bezpieczną i skuteczną alternatywą dla steroidów. U części chorych należy spodziewać się obiektywnej poprawy czynności płuc po leczeniu. Wskazane są dalsze badania w poszukiwaniu wskaźników prognozujących skuteczność leczenia.
<b>Nagai 2014</b>	Ocena skuteczności terapii skojarzonej składającej się z niskich dawek kortykosteroidów	Badanie bez zaślepienia porównujące skuteczność leczenia skojarzonego (5-15 mg /	EF zostało w znacznym stopniu ustabilizowane w grupie terapii skojarzonej, ale nie w	Stosowany raz w tyg. metotreksat i codzienne małe dawki kortykosteroidów

Autor, rok	Cel badania	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	i metotreksatu u chorych na sarkoidozę z zajęciem serca, u których terapia długoterminową jest wymagana.	dzień prednizonu i 6 mg / tydzień metotreksatu) monoterapii korykosteroidami. Analiza porównawcza została oparta na następujących indeksach terapeutycznych: frakcja wyrzutowa (EF), zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory (LVDD) w echokardiografii, (N - końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) oraz wskaźnik stymulacji resynchronizującej (CTR) na RTG klatki piersiowej. Do badania włączono 17 pacjentów z sarkoidozę z zajęciem serca rozpoznano na podstawie japońskich wytycznych diagnostycznych, opublikowanych w 2006 roku.	grupie monoterapii korykosteroidów w 3 lata po rozpoczęciu leczenia. Wskaźnik CTR i NT-proBNP były istotnie ustabilizowane w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii korykosteroidów zarówno po trzech, jak i pięciu latach po rozpoczęciu leczenia. Wartości LVDD była stabilna również w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupą monoterapii korykosteroidów. Terapia skojarzona była związana z kilkoma niekorzystnymi efektami ubocznymi.	ustabilizowały EF i CTR oraz poziom NT-proBNP w surowicy, bez wywoływania niekorzystnych skutków ubocznych.
<b>Vorselaars 2013</b>	Porównanie wpływu metotreksatu i azatiopryny na zmniejszenie dawek prednizonu, poprawę czynności płuc i zmniejszeni częstości działań niepożądanych w leczeniu drugiego rzutu sarkoidozy.	W ramach międzynarodowego retrospektywnego badania kohortowego prześlado chorych na sarkoidozę, leczonych metotreksatem lub azatiopryną do 2 lat po rozpoczęciu lub od przerwania wcześniejszego leczenia. Analizowano zmniejszenie dawek prednizonu, poprawę czynności płuc i profil bezpieczeństwa.	Do badania włączono 200 pacjentów, z których 145 otrzymało metotreksat i 55 azatioprynę. Dzienna dawka prednizonu spadła średnio o 6,32 mg/r (p <0,0001) w trakcie leczenia metotreksatem i azatiopryną. Spośród wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 1 roku leczenia u 70% nastąpiło zmniejszenie dziennej dawki prednizonu o co najmniej 10 mg. FEV1 wykazał średni wzrost o 52 ml / r (p = 0,006), a VC o 95 ml / r (p = 0,001) w obu grupach. Wartość niezależna DLCO wzrosła ze średnią 1,23% / r (p = ,018). Było więcej pacjentów z zakażeniami w grupie azatiopryny (34,6% vs 18,1%, p = 0,01), jednocześnie nie odnotowano różnic w odniesieniu do innych skutków ubocznych.	Zarówno metotreksat jak i azatiopryna istotnie wpływają na zmniejszenie dawek steroidoterapii, wykazują podobny korzystny wpływ na czynność płuc i powodują podobne skutki uboczne, z wyjątkiem wyższej częstości występowania zakażeń w grupie azatiopryny.
<b>Bosch 2007</b>	Ocena dowodów dostępnych interwencji dla pacjentów z układowym zapaleniem naczyń związane z ANCA	Do przeglądu systematycznego włączono 2 meta-analizy, 20 RCT i 62 badania niekontrolowane, obserwacyjne z więcej niż 10 pacjentami	Wyniki w formie rekomendacji przedstawiono w oddzielnej tabeli.	<u>Ziarniniakowość Wegenera</u> i <u>M kroskopowe zapalenie naczyń</u> Metotreksat + korykosteroidy mogą zostać zastosowane do indukcji remisji zamiast cyklofosfamidu w

Autor, rok	Cel badania	Metodyka	Wyniki	Wnioski
				<p>postaci uogólnionej, nie zagrażającej funkcjonowaniu organów.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MTX, prawdopodobieństwo nawrotu jest wysokie i niezbędne jest szczególne monitorowanie.</p> <p>Cyklofosfamid + kortykosteroidy może być zastosowany do indukcji remisji w postaci uogólnionej, zagrażającej funkcjonowaniu organów.</p> <p>Terapia skojarzona AZA i prednisone jest skuteczna w utrzymaniu remisji.</p> <p><u>Zespół Churg-Strauss</u></p> <p>W Zespole Churg-Strauss leczenie należy rozpocząć od wysokich dawek kortykosteroidów, zmniejszając dawkę w sytuacji poprawienia sytuacji klinicznej.</p> <p>Należy rozważyć wprowadzenie cyklofosfamid u pacjentów z wysokim zgonu.</p>
<b>Metzler C 2004</b>	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności metotrexatu (MTX) i niskich dawek prednisolone w indukcji remisji w nie zagrażającym życiu/organom i utrzymaniu remisji w Zespole Churg-Strauss (CSS)	Otwarte badanie, 11 pacjentów podawano MTX w indukcji remisji, 25 pacjentom podawano MTX w celu utrzymania remisji. Pierwszorzędowe punkty końcowe: uzyskanie remisji i indycenty nawrotów Drugorzędowe punkty końcowe: dawka prednisolone i działania niepożądane	Indukcję remisji uzyskano u 8/11 pacjentów leczonych MTX. Mediana czasu od uzyskania remisji 5 wyniosła miesięcy (zakres 2-9 miesiąca). Remisja została utrzymana u 12/23 pacjentów w okresie follow-up (mediana 48 miesięcy). 11 pacjentów doświadczyło 8 ciężkich i 3 mniejsze nawroty, z medianą czasu od remisji do pierwszego nawrotu wynoszącą 9 miesięcy. Po zastosowaniu MTX w indukcji, mediana dawki prednisolone wyniosła 6,2 g. W fazie podtrzymania dawka prednisolone może zostać zredukowana o 53%	MTX jest bezpieczny i skuteczny w indukcji remisji w nie zagrażającym życiu CSS. Terapia MTX wpływa na znaczną redukcję dawki prednisolone co pozwala na uniknięcie działań niepożądanych związanych z prednisolone. Jednak zdolność MTX do utrzymania remisji jest ograniczona.
<b>Jayne 2003</b>	Badano czy narażenie na cyklofosfamidem u chorych z uogólnionym zapaleniem naczyń może być zmniejszone przez podstawienie azatiopryny w remisji.	Do badania włączono pacjentów z nowo rozpoznany uogólnionym zapaleniem naczyń (w tym ziarniniak Wegenera i mikroskopowe	Spośród 155 pacjentów, 144 (93%) uzyskało remisję i zostało losowo przydzielonych do grupy azatiopryny (71 pacjentów) lub cyklofosfamid (73 pacjentów).	U chorych na uogólnione zapalenie naczyń, wycofanie cyklofosfamid w miejsce azatiopryny po fazie remisji, nie zwiększa szybkość nawrotu. W związku z

Autor, rok	Cel badania	Metodyka	Wyniki	Wnioski
		zapalenie naczyń) i stężeniem kreatyniny w surowicy równym 5,7 mg na decylitr (500 µmol na litr) lub mniej. Wszyscy pacjenci otrzymali przez co najmniej trzy miesiące doustnie cyklofosfamid i prednizon. Po uzyskaniu remisji pacjenci zostali losowo przydzieleni do kontynuowania terapii cyklofosfamidem (1,5 mg na kilogram masy ciała na dzień) lub azatiopryną (2 mg na kilogram na dzień). Obie grupy nadal otrzymywały prednizon i były obserwowane przez kolejne 18 miesięcy od rozpoczęcia badania. Istotnym klinicznie punktem końcowym był nawrót choroby.	Odnotowano 8 przypadków zgonów (5%), 7 z nich w ciągu pierwszych trzech miesięcy. Jedenaście nawrotów choroby wystąpiło w grupie azatiopryna (15,5%) i 10 w grupie cyklofosfamid (13,7%; p = 0,65). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 15 pacjentów podczas fazy indukcji (10%), u 8 pacjentów w grupie azatiopryny podczas fazy remisji (11%) i u 7 pacjentów w grupie cyklofosfamid również w fazie remisji (10%, p = 0,94). Częstość nawrotów była mniejsza wśród pacjentów z mikroskopowym wielonaczyniowym zapaleniem naczyń niż u osób z ziarniniakiem Wegenera (p = 0,03).	tym czas trwania ekspozycji na cyklofosfamid może być bezpiecznie zredukowany.
<b>Vucinic 2002</b>			Badanie obserwacyjne, do którego włączono 91 pacjentów z przewlekłą postacią płucnej i pozapłucnej sarkoidozy, uprzednio leczonych MTX. Wszyscy pacjenci doświadczyli również leczenia kortykosteroidami przed otrzymaniem MTX. Większość pacjentów leczonych MTX wykazała poprawę w badaniu radiologicznym klatki piersiowej oraz badaniu czynnościowym płuc w 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Nie zaobserwowano efektów ubocznych, które mogłyby spowodować przerwanie leczenia.	
<b>Baughman 2000</b>	Zbadanie czy metotreksat wpływa na zmniejszenie dawek steroidów w terapii sarkoidozy.	Podwójnie zaslenione RCT. Pacjenci z aktywną postacią choroby w ciągu czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia prednizonem, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej metotreksat lub placebo przez następny rok. Pacjenci byli obserwowani co miesiąc, a dawka prednizonu została zmniejszona według wcześniej ustalonego harmonogramu.	Spośród 24 pacjentów, 15 otrzymywało terapię przez co najmniej 6 miesięcy. Ze względu na to, iż za skuteczne leczenie metotreksatem uznaje się okres 6 miesięcy, oceniano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli ≥6 miesięczną terapię. Dzienna dawka prednizonu zmniejszyła się w obu grupach: metotreksat (pierwsze 6 miesięcy: 26 (15-37) mg / dobę); drugie 6 miesięcy 8 (1-22) mg / dzień, p <0,01) i placebo (pierwsze 6 miesięcy 28 (24-33) mg / dobę, po drugich 6 miesiącach 16 (11-22) mg / dzień, p <0,02) przy mniejszych dawkach prednizonu stosowanych w grupie metotreksatu w porównaniu z placebo w ciągu ostatnich 6 miesięcy (p <0,01). Ponadto odnotowano mniej przyrostu masy ciała w przypadku pacjentów przyjmujących metotreksat. Nie było różnic w toksyczności między metotreksat i placebo. Nie zaobserwowano różnic	Metotreksat może zmniejszać dawki steroidów w terapii ostrej sarkoidozy.



Autor, rok	Cel badania	Metodyka	Wyniki	Wnioski
			między metotreksatem a placebo w ogólnej grupie pacjentów (n=24, włącznie z wykluczonymi pacjentami).	
<b>Lewis 1999</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa azatiopryny w leczeniu sarkoidozy płucnej.	Badanie retrospektywne przeprowadzono na pacjentach z rozpoznaną sarkoidozą, leczonych azatiopryną w latach 1969 i 1993 (n = 10). Wszyscy pacjenci uprzednio tylko częściowo (n = 6) lub w ogóle (n = 4) nie odpowiadali na wysokie dawki doustnych kortykosteroidów. Azatioprynę w dawce 100-150 mg podawano codziennie, jednocześnie kontynuując niskie dawki doustnych kortykosteroidów. Pacjentów poddawano regularnej ocenie klinicznej, w tym wykonywano badania czynnościowe płuc i RTG klatki piersiowej.	U jednego pacjenta okres obserwacji był zbyt krótki, aby dokonać oceny leczenia (26 dni). U dwóch pacjentów odnotowano znaczącą i trwałą poprawę czynności płuc (pojemność życiowa płuc wzrosła od 72% do 89% i od 49% do 79% wartości odpowiednio), ponadto RTG klatki piersiowej nie wskazywało objawów choroby. U dwóch pacjentów odnotowano krótkotrwałą poprawę związaną z podawaniem i steroidów. W pozostałych przypadkach (n = 5), nie zaobserwowano dodatkowych korzyści zdrowotnych. Żaden pacjent nie odpowiadający wcześniej na wysokie dawki kortykosteroidów, nie odpowiedział na leczenie azatiopryny. Nie stwierdzono istotnej toksyczności.	Azatiopryna może stanowić bezpieczną alternatywę dla kortykosteroidoterapii, gdy wymagane jest leczenie steroidami, ale jednocześnie nie wydaje się być skuteczna u pacjentów, którzy nie reagują na działanie wysokich dawek kortykosteroidów i / lub mają radiograficzne oznaki znacznego zwłóknienia płuc.
<b>Muller-Quernheim 1999</b>	Ocena wpływu azatiopryny jako terapii oszczędzającej (wpływ na zmniejszenie dawek prednizolonu) w terapii przewlekłej sarkoidozy.	Do badania bez zaślepienia włączono 11 pacjentów z przewlekłą sarkoidozą. W fazie indukcji, azatiopryna w dawce 2mg/kg masy ciała była podawana w połączeniu z 0,6-0,8 mg/kg masy ciała prednizolonu, następnie w ciągu 2-3 miesięcy dawka prednizolonu była zmniejszona do 0,1 mg/kg masy ciała 1 x dziennie. Następnie w ramach fazy podtrzymującej przez 21-22 miesięcy podawano 2 mg/kg masy ciała azatiopryny i 0,1 mg/kg masy ciała 1 x dziennie prednizolonu. Analizowano parametry kliniczne i wyniki badań immunologicznych z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL).	U wszystkich pacjentów odnotowano istotną poprawę stanu zdrowia wyrażoną badaniami immunologicznymi i radiologicznymi bez obecności poważnych działań niepożądanych. Dziewięciu z 11 pacjentów ukończyło terapię po 19-26 miesiącach a 2/11 pacjentów zakończyło terapię po 8 i 12 miesiącach. U 8 pacjentów odnotowano remisję choroby trwającą 4-73 miesięcy. Odnotowano 3 nawroty po 8, 18 i 22 miesiącach.	Badanie sugeruje, że azatiopryna może być opcją oszczędzającą w stosunku do kortykosteroidów w długoterminowej terapii sarkoidozy, ale wymagane jest znacznie większe badanie w celu dokonania ostatecznej odpowiedzi na zadane pytanie badawcze.

Tabela 4. Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego Bosh 2007.

Lokalizacja choroby	Indukcja remisji		Utrzymanie remisji		Uwagi
	Rekomendowany schemat	Poziom dowodów / Stopnie rekomendacji*	Rekomendowany schemat	Poziom dowodów / Stopnie rekomendacji*	
<b>ziarniniakowatość Wegenera i Mikroskopowe zapalenie naczyń</b>					
Choroba ograniczona jedynie do górnych lub dolnych dróg oddechowych	Kotrimoksazol ± kortykosteroidy	2b/B	Kotrimoksazol ± kortykosteroidy	1b/A	
Postać uogólniona, Nie zagrażająca funkcjonowaniu organów	metotreksat + kortykosteroidy	1b/A	metotreksat + kortykosteroidy	2b/B	W przypadku stosowania metotreksatu w utrzymaniu, należy szczególnie monitorować ryzyko nawrotu
Postać uogólniona, zagrażająca funkcjonowaniu organów	cyklofosfamid we wlewach + kortykosteroidy	1a/A	azatiopryna + kortykosteroidy	1b/A	U pacjentów z pozytywnym testem na PR3-ANCA w chwili zmiany leczenia na azatioprynę, należy monitorować ryzyko nawrotu U pacjentów z przeciwwskazaniem a bo nietolerancją azatiopryny, należy rozważyć alternatywną terapię Leflunomidem (1b/A), Metotreksatem (1b/A) a bo mykofenolem mofetylu (4/C)
Ostre zapalenie naczyń nerkowych	cyklofosfamid + kortykosteroidy + plazmafereza	1b/A	Azatiopryna + kortykosteroidy	5/D	
uogólniony krwotok płucny	Wysokie dawki cyklofosfamid + we wlewach methylprednisolone	5/D	Azatiopryna + kortykosteroidy	5/D	
uogólniony krwotok płucny	cyklofosfamid + kortykosteroidy + plazmafereza	4/C			
<b>Zespół Churg-Strauss</b>					
FFS≥1	cyklofosfamid + kortykosteroidy	1a/A	Mniej toksyczny immunosupresant	-	
FFS=0	kortykosteroidy	1a/A	Niskie dawki kortykosteroidów w sytuacji występowania przewlekłej astmy	4/C	

\*Na podstawie Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Accessed May 21, 2007.

## 5.2. Bezpieczeństwo stosowania

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Azathioprine VIS, Imuran, Endoxan, Methotrexat-Ebewe, Metotab, Trexan

- o **Działania niepożądane**

Patrz raport nr AOTM-OT-434-17/2014.

- 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 żółtaczkę, 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/mm<sup>3</sup>) i/lub liczbą płytek krwi < 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm<sup>3</sup>). 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. Krwiomocz 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 wenookluzyjną wątroby (VOLD). Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloabłacji) 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 wydzieleniem estrogenu i zwiększonym wydzieleniem 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 wydzieleniem gonadotropin, ale prawidłowym wydzieleniem 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.

### Metotreksat

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty z doświadczeniem w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej oraz leczenia immunosupresyjnego.

Lekarz prowadzący może zapisać na receptie wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego. Pacjentów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania produktu leczniczego raz na tydzień, a także o korzyściach z leczenia metotreksatem i możliwym ryzyku (w tym o wczesnych objawach działania toksycznego). Należy ich poinformować o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz o konieczności dalszego ich monitorowania (w tym poddawania się regularnym badaniom laboratoryjnym).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą otrzymywać metotreksat przy zachowaniu szczególnej ostrożności i w małej dawce ze względu na opóźnioną eliminację leku u tych pacjentów.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów:

- ze zmniejszonymi wartościami parametrów hematologicznych (zwłaszcza, gdy wcześniej poddani zostali radioterapii lub otrzymywali inne cytostatyki);
- z cukrzycą typu I (insulinozależną);
- z zaburzeniami czynności płuc;
- z wrzodem trawiennym;
- z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy;
- z wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej;
- z biegunką;
- u dzieci;

- u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy szczególnie zwracać uwagę na wczesne objawy toksyczności.

Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnego, przewlekłego zakażenia (tj. półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uaktywnienia choroby.

Istnieje ryzyko zaostrzenia zmian łuszczycowych w wyniku napromieniowania światłem UV podczas leczenia metotreksatem.

U pacjentów onkologicznych otrzymujących metotreksat notowano przypadki encefalopatii lub leukoencefalopatii. Nie można wykluczyć jej wystąpienia w przypadku stosowania metotreksatu w innych niż onkologiczne wskazaniach.

Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim przypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusze, osoczowy okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji jest wydłużony. W razie potrzeby przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować drenaż lub leczenie należy przerwać.

Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy, manifestujące się początkowo zapaleniem jamy ustnej, stanowią wskazanie do przerywania leczenia. Kontynuacja leczenia stwarza ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu ich perforacji.

Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Przed podaniem produktu leczniczego należy wykluczyć ciążę. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i rozwój komórki jajowej, co może spowodować zmniejszenie płodności, zmniejszenie liczby plemników w nasieniu, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki. Działanie to przemija po przerwaniu terapii. Ponadto metotreksat działa toksycznie na zarodek i powoduje wady płodu oraz może spowodować poronienie. Podczas leczenia metotreksatem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu pacjenci i ich partnerzy seksualni powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Mężczyznom leczonym metotreksatem nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na to, że metotreksat może spowodować ciężkie i nieodwracalne zaburzenia spermatogenezy, przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z istniejącą obecnie lub występującą w przeszłości ciężką chorobą wątroby, zwłaszcza poalkoholową.

W literaturze opisano przypadki postaci płucnej reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na możliwość indukowania przez metotreksat działań niepożądanych w układzie oddechowym. Pacjentom należy zalecić, by wystąpienie kaszlu lub duszności zgłaszali natychmiast lekarzowi. Podczas leczenia możliwe jest wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Zapobiegawczo zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5-7,0, co można uzyskać podając pacjentowi doustnie lub dożylnie wodorowęglan sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamid (doustnie 500 mg cztery razy na dobę).

Podczas stosowania produktu Methotrexat-Ebewe konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

### **Dodatkowe dane o bezpieczeństwie**

#### **Aktualizacja**

W dniu 25 października 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania azatiopryny, metotreksatu i cyklofosfamidu na stronach URPL, EMA. Poniżej podano odnalezione informacje.

EMA w rocznym raporcie z bazy EudraVigilance za 2015 rok odnotowała po zastosowaniu MTX incydenty: wad sercowo-naczyniowych, postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML), infekcji wirusem JC [EMA\_EudraVigilance\_2015].

W dokumencie z 2016 PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) oceniając raportowane w EudraVigilance działania niepożądane stwierdziło, że preparaty zawierające MTX powinny być monitorowane pod kątem występowania: postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, w ramach standardowego monitorowania bezpieczeństwa. [EMA\_PRAC\_2016]

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-434-17/2014.

## 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-434-17/2014 zmianie uległy ceny preparatów Azathioprine VIS, Imuran zawierających azatioprynę (niewielkiemu obniżeniu uległy ceny, w tym wysokość limitu finansowania, natomiast wysokość dopłaty pacjenta wzrosła nieznacznie tylko dla produktu Imuran), a ceny preparatu Endoxan (cyklofosfamid), Trexan (metotreksat), Methotrexat-Ebewe (metotreksat) pozostały takie same. Ceny preparatu Metotab nie była analizowana w uprzednim raporcie. Poniżej podano dane zgodne z obwieszczeniem MZ z 25.10.2016 r.

**Tabela 5. Finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ**

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 mg, 100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	50,11	61,75	58,20	ryczałt	7,11
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	72,36	88,08	88,08	ryczałt	3,20
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	5909990453726	8,09	11,54	11,54	ryczałt	5,33
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	5909990453825	16,18	21,89	21,89	ryczałt	10,67
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	5909990453924	32,36	41,57	41,57	ryczałt	21,33
Metotab, tabl., 2,5 mg	5909991064228	15,76	21,45	21,45	ryczałt	10,67
Metotab, tabl., 7,5 mg	5909991064266	47,27	59,22	59,22	ryczałt	32,00
Metotab, tabl., 10 mg	5909991064303	63,03	77,47	77,47	ryczałt	42,67
Trexan, tabl., 2,5 mg	5909990111619	16,19	21,90	21,90	ryczałt	10,67
Trexan, tabl., 10 mg	5909990730346	64,80	79,33	79,33	ryczałt	42,67

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

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, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 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. 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., natomiast wartość refundacji cen produktów zawierających metotreksat (Methotrexat-Ebewe, Metotab, Trexan) wyniosła 2,96 mln zł w 2014 roku, 3,2 mln zł w 2015 roku i 1,63 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 sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL, stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

**Tabela 6. Ilość zrefundowanych opakowań leku i wielkość kwoty refundacji leków zawierających azatioprynę, metotreksat 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
Methotrexat-Ebewe	5909990453726	125 971,80	796 675,47	124 521,96	788 423,90	54 642	346 307
Methotrexat-Ebewe	5909990453825	21 282,96	245 482,69	28 846,40	331 114,94	19 315	221 281
Methotrexat-Ebewe	5909990453924	50 632,34	1 060 843,02	58 514,72	1 220 833,53	30 123	627 657
Metotab	5909991064228	80,00	883,74	3 280,00	35 763,86	3 278	35 742
Metotab	5909991064266	106,34	2 990,57	2 497,50	69 002,75	1 932	53 236
Metotab	5909991064303	53,00	1 887,07	1 825,32	64 417,21	1 773	62 298
Trexan	5909990111619	57 027,92	653 984,19	43 522,04	500 382,79	16 064	185 548
Trexan	5909990730346	5 212,02	196 915,25	5 426,00	204 592,27	2 568	96 575



## 7. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniu: sarkoidaza oraz azatiopryna, i metotreksat we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL i zostało przekazane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Po negatywnej opinii Rady Przejrzystości (ORP nr 323/2014 z 14.11.2014 r.) usunięto z obwieszczenia MZ wskazanie pozarejestacyjne cyklofosfamidu: ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL.

### Problem zdrowotny

Ziarniniakowe choroby płuc są grupą chorób o zróżnicowanej etiologii i przebiegu klinicznym, których wspólną cechą jest powodowanie zmian ziarniniakowych w obrębie płuc. Ziarniniaki są jednymi z najczęściej spotykanych nieprawidłowości w patologii płucnej i często stanowią wyzwanie diagnostyczne. Terminem ziarniniak określa się grudkową agregację jednojądrzastych komórek odpornościowych (makrofagów), otoczonych obrzeżem limfocytów. Ziarniniaki w swojej budowie mogą również zawierać inne komórki należące do układu odpornościowego, a także macierzy pozakomórkowej, takie jak: neutrofile, eozynofile, komórki olbrzymie wielojądrowe, komórki fibroblastów i kolagenu. Dodatkowe komórki mogą stanowić wskazówkę do zidentyfikowania przyczyny powstania ziarniny w płucach. Powstanie ziarniaków jest wynikiem miejscowej reakcji mięszu płuc na trudny do degradacji antygen. Wyróżnia się 2 formy ziarniaków: sarkoidalne (gruźliczopodobne) i zapalne.

Ziarniaki sarkoidalne zbudowane są z makrofagów, komórek nabłonkowych, mogą zawierać komórki olbrzymie i limfocyty. Występują jako dobrze uformowane guzki o wyraźnych zarysach lub zbudowane z luźno leżących skupień komórek. Mogą się zlewać ze sobą, tworząc większe struktury guzkowe (od kilku do kilkunastu centymetrów). Na ogół otoczone są pierścieniem z komórek zapalnych limfoidalnych. Mogą ulegać włóknieniu, szklawieniu lub martwicy. Przyczyny występowania ziarniaków sarkoidalnych w płucach: sarkoidoza, gruźlica, mikobakterioza, grzybice płuc, pylice płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP), hipogammaglobulinemia, odczyn sarkoidalny w nowotworach, reakcja na ciało obce, choroby limfoproliferacyjne.

Ziarniaki zapalne zbudowane są z małych skupisk komórek zapalnych, głównie granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych, otoczonych fibroblastami, makrofagami i komórkami olbrzymimi.

Przyczyny występowania ziarniaków zapalnych w płucach: ziarniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera), zespół Churga i Strauss, histiocytoza z komórek Langerhansa.

### Alternatywne technologie medyczne

W poprzednim opracowaniu poinformowano, że lekiem pierwszego wyboru w ziarniniakowych chorobach płuc są kortykosteroidy. Oprócz tego stosowane są mykofenolan mofetylu oraz leki biologiczne, jak: rytuksymab, abatacept i tocilizumab. Za najbliższy komparator dla rozpatrywanych technologii medycznych można uznać lek immunosupresyjny mykofenolan mofetylu.

Według opinii eksperta klinicznego [REDACTED]

- W sarkoidozie w przypadku oporności na klasyczne leczenie glikosteroidami lub konieczności stosowania mniejszych niż wskazane dawek glikosteroidów można zastosować metotreksat lub azatioprynę lub nawet cyklofosfamid;
- W ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym cyklofosfamid jest podstawowym lekiem stosowanym zarówno w celu uzyskania remisji jak i jej podtrzymania;
- W ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym azatiopryna i metotreksat są stosowane zarówno w celu uzyskania jak i podtrzymania remisji;
- W ziarniniakowatości Churga i Strauss podstawowymi lekami są glikosteroidy. Cyklofosfamid jak i metotreksat są skuteczne dla uzyskania remisji jednak metotreksat w praktyce jest stosowany rzadko;

## Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnej nowej rekomendacji klinicznej towarzystw naukowych. Jednocześnie przedstawiono najważniejsze wnioski z rekomendacji EULAR 2009 wskazanej przez eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]. W wytycznych tych zalecane jest zastosowanie cyklofosfamidu (dożylnie lub doustnie) oraz glikokortykosteroidów w indukcji remisji zapalenia małych i średnich naczyń. Zalecane jest także skojarzenie metotreksatu (doustnie lub pozajelitowo) oraz glukokortykoidów jako mniej toksycznej alternatywy do cyklofosfamidu w indukcji remisji zapalenia naczyń związanych z ANCA. Natomiast w ramach terapii podtrzymującej remisję zalecane są niskie dawki glikokortykosteroidów oraz azatiopryny lub metotreksatu.

W opracowaniu z 2014 r. odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rozpatrywanych substancji czynnych. W większości wytycznych leki immunosupresyjne lub przeciwzapalne w leczeniu sarkoidozy, ziarniniakowych chorób płuc powinny być stosowane, tylko w przypadku wystąpienia nieskuteczności kortykosteroidów lub działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem bądź w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów.

U pacjentów z przewlekłą sarkoidozą płucną, u których leczenie kortykosteroidami jest niewystarczające lub niezalecane, wskazane jest stosowanie leczenia metotreksatem lub azatiopryną. Często w powyższych przypadkach metotreksat wskazywany był jako lek pierwszego wyboru. Cyklofosfamid ze względu na swoją toksyczność powinien być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia azatiopryną i metotreksatem.

W ziarniniakowych chorobach płuc metotreksat, azatiopryna i cyklofosfamid najczęściej stosowane są w skojarzeniu z kortykosteroidami. W leczeniu ziarniaki Wegenera terapią standardową w przypadku indukcji remisji jest połączenie kortykosteroidów wraz z przyjmowanym doustnie cyklofosfamidem.

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i wcześniejszego opracowania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania azatiopryny, cyklofosfamidu i metotreksatu we wskazaniu: sarkoidoza oraz azatiopryny, i metotreksatu we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

## Skuteczność praktyczna i kliniczna

Do analizy włączono 3 publikacje (Hazlewood 2014, Vizel 2015 i Puéchal 2016). Dodatkowo przedstawiono wyniki z badań wskazanych przez eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] (Lewis 1999, Muller-Quernheim 1999, Baughman 2000, Vucinic 2002, Jayne 2003, Metzler C 2004, Bosch 2007, Vorselaars 2013, Goljan-Geremek 2014, Nagai 2014).

Wśród publikacji włączono i opisano dwa przeglądy systematyczne Hazlewood 2014 i Bosch 2007 odpowiednio dotyczące terapii w układowym zapaleniem naczyń związanym z ANCA oraz w utrzymaniu remisji związanej z zapaleniem naczyń. Trzy badania randomizowane, w tym podwójnie zaślepienie RCT Baughman 2000 wykazujące wpływ terapii metotreksatem w sarkoidozie na zmniejszenie dawki steroidów, wyniki 10-letniej obserwacji z RCT WEGENT (Puéchal 2016) potwierdzającej porównywalną skuteczność AZA i MTX w utrzymaniu remisji w MPA i GPA oraz badanie Jayne 2003 z randomizacją dla fazy podtrzymującej wskazujące na możliwość zamiany cyklofosfamidu na azatioprynę w fazie podtrzymującej bez wpływu na odsetek nawrotów w uogólnionym zapaleniu naczyń. Sześć otwartych badań prospektywnych oceniających między innymi: wpływ azatiopryny na zmniejszenie dawek prednizolonu w sarkoidozie (Muller-Quernheim 1999), terapię MTX u pacjentów z sarkoidozą (Vucinic 2002), terapię MTX w indukcji remisji i podtrzymaniu remisji w Zepole CSS (Metzler C 2004), monoterapię MTX i terapię MTX i niskich dawek kortykosteroidów w sarkoidozie (Goljan-Geremek 2014, Nagai 2014, Vizel 2015). Dodatkowo przedstawiono wyniki dwóch badań retrospektywnych oceniających wpływ terapii MTX i AZA w sarkoidozie na zmniejszenie dawek prednizolonu (Vorselaars 2013) oraz oceniających terapię AZA w sarkoidozie (Lewis 1999).

## 8. Załączniki

### 8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniach: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby 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-434-17/2014

### 8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

PubMed (26.10.2016)

Search	Query	Items found
#2	Search (((((((((Tuberculosis OR Mycobacterial disease OR Fungal Lung Diseases OR Sarcoidosis OR Berylliosis OR Churg-Strauss Syndrome OR Histiocytosis, Langerhans-Cell OR Wegener Granulomatosis OR Hypersensitivity pneumonitis OR Lymphocytic interstitial pneumonia OR Pneumonia, Aspiration OR Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]))) OR "Wegener Granulomatosis"[Mesh]) OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh]) OR "Granuloma"[Mesh])) AND (((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR "Methotrexate"[Mesh]) OR "Azathioprine"[Mesh]) OR Azathiop*[Title/Abstract]) OR cyclophospha*[Title/Abstract]) OR methotre*[Title/Abstract])) AND (((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))) Filters: Publication date from 2014/04/12	45
#1	Search (((((((((Tuberculosis OR Mycobacterial disease OR Fungal Lung Diseases OR Sarcoidosis OR Berylliosis OR Churg-Strauss Syndrome OR Histiocytosis, Langerhans-Cell OR Wegener Granulomatosis OR Hypersensitivity pneumonitis OR Lymphocytic interstitial pneumonia OR Pneumonia, Aspiration OR Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]))) OR "Wegener Granulomatosis"[Mesh]) OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh]) OR "Granuloma"[Mesh])) AND (((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR "Methotrexate"[Mesh]) OR "Azathioprine"[Mesh]) OR Azathiop*[Title/Abstract]) OR cyclophospha*[Title/Abstract]) OR methotre*[Title/Abstract])) AND (((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))	336

Embase (26.10.2016)

▲	Searches	Results
1	exp granuloma/	22116
2	exp sarcoidosis/	24470
3	exp Wegener granulomatosis/	9764
4	(Tuberculosis or Mycobacterial disease or Fungal Lung Diseases or Sarcoidosis or Berylliosis or Churg-Strauss Syndrome or Histiocytosis, Langerhans-Cell or Wegener Granulomatosis or Hypersensitivity pneumonitis or Lymphocytic interstitial pneumonia or Pneumonia, Aspiration or Granulomatous Disease, Chronic).ti,ab,kw.	157538
5	1 or 2 or 3 or 4	186596
6	exp cyclophosphamide/	155159
7	exp methotrexate/	128187
8	exp azathioprine/	70494
9	"Azathiop*" .ti,ab,kw.	18762
10	"cyclophospha*" .ti,ab,kw.	50144
11	"methotre*" .ti,ab,kw.	45231
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	291425
13	5 and 12	9872
14	limit 13 to randomized controlled trial	184
15	limit 13 to meta analysis	73
16	limit 13 to "systematic review"	134
17	14 or 15 or 16	319
18	limit 17 to yr="2014 -Current"	<b>71</b>

## Cochrane (26.10.2016)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Granuloma] explode all trees	85
#2	MeSH descriptor: [Sarcoidosis] explode all trees	138
#3	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	41
#4	Tuberculosis or Mycobacterial disease or Fungal Lung Diseases or Sarcoidosis or Berylliosis or Churg-Strauss Syndrome or Histiocytosis, Langerhans-Cell or Wegener Granulomatosis or Hypersensitivity pneumonitis or Lymphocytic interstitial pneumonia or Pneumonia, Aspiration or Granulomatous Disease, Chronic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5556
#5	#1 or #2 or #3 or #4	5624
#6	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4096
#7	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3093
#8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1106
#9	Azathiop*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2385
#10	Cyclophospha*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8176
#11	Methotre*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6861
#12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	15223
#13	#5 and #12 Publication Year from 2014 to 2016	<b>66</b>

## 9. Piśmiennictwo

<b>Baughman 2000</b>	Baughman RP1, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000 Mar;17(1):60-6.
<b>Bosh 2007</b>	Bosch X. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A Systematic Review. JAMA 2007; 298: 655-669
<b>ChPL Azathioprine VIS</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS, 50 mg, tabletki
<b>ChPL Endoxan</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan, 50mg, tabletki drażowane
<b>ChPL Imuran</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran, 25 mg i 50 mg, tabletki powlekane
<b>CHPL Methotrexat-Ebewe</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe; 2,5 mg, 5 mg i 10 mg, tabletki
<b>ChPL Metotab</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotab; 2,5 mg, 7,5 mg i 10 mg, tabletki
<b>ChPL Trexan</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trexan; 2,5 mg i 10 mg, tabletki
<b>DGL 2014</b>	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. <a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html</a>
<b>DGL 2015</b>	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. <a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6879.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6879.html</a>
<b>DGL 2016</b>	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. <a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6918.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6918.html</a>
<b>EMA EudraVigilance 2015</b>	2015 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission
<b>EMA PRAC 2016</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the PRAC meeting on 11-14 January 2016
<b>EULAR 2009</b>	C Mukhtyar et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68:310–317
<b>Goljan-Geremek 2014</b>	Goljan-Geremek A1, Bednarek M, Franczuk M, Puścińska E, Nowiński A, Czystowska M, Kamiński D, Korzybski D, Stokłosa A, Kowalska A, Wojda E, Sliwiński P, Burakowska B, Ptak J, Barańska I, Drygalska A, Małek G, Bistry I, Wesołowski S, Kram M, Górecka D. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. Pneumonol Alergol Pol. 2014;82(6):518-33.
<b>Hazlewood 2014</b>	GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, Pagnoux C: Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. Joint Bone Spine 2014; 81(4):337-341.
<b>Jayne 2003</b>	David Jayne i wsp. Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. N Engl J Med 2003;349:36-44.
<b>Lewis 1999</b>	Lewis SJ1, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999 Mar;16(1):87-92.
<b>Metzler C 2004</b>	Metzler C. Churg-Strauss syndrome: successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: S35-S40.
<b>Muller-Quernheim 1999</b>	Müller-Quernheim J1, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. Eur Respir J. 1999 Nov;14(5):1117-22.
<b>Nagai 2014</b>	Nagai S1, Yokomatsu T, Tanizawa K, Ikezoe K, Handa T, Ito Y, Ogino S, Izumi T. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. Intern Med. 2014;53(5):427-33.
<b>ORP 322/2014</b>	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
<b>ORP 323/2014</b>	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
<b>ORP 324/2014</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 323/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną methotrexatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

<b>Puéchal 2016</b>	Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Merrien D, Smail A, Delaval P, Hanrotel-Saliou C, Imbert B, Khouatra C, Lambert M, Leské C, Ly KH, Pertuiset E, Roblot P, Ruivard M, Subra JF, Viillard JF, Terrier B, Cohen P, Mouthon L, Le Jeunne C, Ravaud P, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Mar;68(3):690-701.
<b>URPL</b>	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://urpl.gov.pl/">http://urpl.gov.pl/</a>
<b>URPL 2016</b>	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 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/lbrary/Other/2016/04/WC500204647.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/lbrary/Other/2016/04/WC500204647.pdf</a>
<b>Vizel 2015</b>	Vizel AA, Vzel IY: [The use of methotrexate for the treatment of sarcoidosis (data from a controlled prospective study)]. <i>Klin Med (Mosk)</i> 2015; 93(1):41-46.
<b>Vorselaars 2013</b>	Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, Zanen P, Deneer VH, Velkamp M, Thomeer M, van Moorsel CH, Grutters JC. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. <i>Chest.</i> 2013 Sep;144(3):805-12.
<b>Vucinic 2002</b>	Vucinic VM1. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. <i>Curr Opin Pulm Med.</i> 2002 Sep;8(5):470-6
<b>WLR 25.10.2016</b>	Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79)