



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Warszawa, listopad 2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ANCA – (ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów

AZA – (ang. – azathioprine) azatiopryna

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

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności

CYC – (ang. - cyclophosphamide) cyklofosfamid

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

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

GLD – (ang. - Granulomatous Lung Diseases) ziarniniakowe choroby płuc

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

i.v. – (łac. - in venam) dożylnie

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LEF – (ang. - eflunomide) leflunomid

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

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

MTX – (ang. - methotrexate) metotreksat

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

p.o. – (łac. - per os) doustnie

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

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

SSc – (ang. - systemic sclerosis) twardzina układowa

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

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

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

WG – (ang. Wegener's granulomatosis) ziarniniak Wegenera

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

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Przedmiot i historia zlecenia	7
2.2.	Problem zdrowotny	7
2.3.	Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych	11
2.4.	Liczebność populacji	12
2.5.	Interwencja oceniana i komparatory	13
2.5.1.	Interwencja oceniana	13
2.5.2.	Komparatory	19
2.5.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 20	
2.5.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.5.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
2.5.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
3.	Opinie ekspertów	22
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	25
5.	Finansowanie ze środków publicznych	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
5.2.	Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	29
6.	Analiza kliniczna	30
6.1.	Metodologia analizy klinicznej	30
6.2.	Wyniki analizy klinicznej	30
6.3.	Bezpieczeństwo	35
7.	Podsumowanie	37
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	37
8.	Piśmiennictwo	41
9.	Załączniki	43
9.1.	Strategia wyszukiwania publikacji	43

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

31.10.2014; MZ-PLA-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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

Azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

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

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu: Nie dotyczy

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, 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.) we wskazaniu sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających azatioprynę, cyklofosfamid lub metotreksat refundowanych we wskazaniu sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/71/akt.pdf

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Azatiopryna		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826
Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990144211
Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810
Cyklofosfamid		
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814
Metotreksat		
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj. po 100 szt.)	5909990730346

Wnioskodawany produkt leczniczy *Metotab*, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991064228, *Metotab*, tabl., 7,5 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909991064266, *Metotab*, tabl., 10 mg 100 tabl., kod EAN: 5909991064303, jest zarejestrowany: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydanie decyzji”, natomiast nie jest obecnie finansowany w leczeniu wskazań poza rejestracyjnych tj. sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii:

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

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

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Azatiopryna	
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl.	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl.	
Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	Aspen Pharma Trading Limited
Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	
Cyklofosfamid	
Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż.	Baxter Polska Sp. z o.o.
Metotreksat	
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl.	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl.	
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl.	
Metotab*, tabl., 2,5 mg	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate
Metotab*, tabl., 7,5 mg	

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Metotab*, tabl., 10 mg	mbH
Trexan, tabl. , 2,5 mg, 100 tabl. (but.)	Orion Corporation
Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. (1 poj. po100 szt.)	
Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. (1 poj. po100 szt.)	

*Produkt leczniczy *Metotab* , tabl., 2,5 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991064228, *Metotab*, tabl., 7,5 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909991064266, *Metotab*, tabl., 10 mg 100 tabl., kod EAN: 5909991064303, jest zarejestrowany: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydanie decyzji”, natomiast nie jest obecnie finansowany w leczeniu wskazań poza rejestracyjnych tj. sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia zlecenia

W dniu 31.10.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 31.10.2014 r., znak MZ-PLA-4610-276-/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Jednocześnie, na podstawie art. 31 n ustawy o świadczeniach zlecenie dotyczy przygotowania przez Prezesa AOTM materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu Nr: AOTM-OT-434-25/2013 dotyczącego zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych **azatiopryny, cyklofosfamidu oraz metotreksatu we wskazaniu poza rejestracyjnym: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.**

Ze względu na ograniczenia czasowe, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do aktualizacji analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, informacji dotyczących badań wtórnych oraz ewentualnie pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych.

2.2. Problem zdrowotny

Ziarniniakowe choroby płuc

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, szkliwieniu 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:

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

- ziarniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera)
- zespół Churga i Strauss
- histiocytoza z komórek Langerhansa.

Choroby charakteryzujące się występowaniem ziarniniaków w płucach można podzielić na zakaźne, których czynnikiem etiologicznym są bakterie i grzyby a także na choroby niezakaźne o zróżnicowanej, często **nieznanej etiologii**, jak np. sarkoidoza i hiascotyzoza z komórek Langerhansa, ziarniak Wegenera.

1. Zakaźne ziarniniakowe choroby płuc

- gruźlica
- mikobakteriozy płuc
- grzybice płuc.

2. Niezakaźne ziarniniakowe choroby płuc

- sarkoidoza
- beryloza
- zespół Churga i Straussa
- histiocytoza z komórek Langerhansa
- ziarniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera)
- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP)
- limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc
- zachłystowe zapalenie płuc
- przewlekła choroba ziarniniakowa (PChZ).

Uwzględniając patogenezę chorób ziarniniakowatych, można dokonać ich klasyfikacji do grupy **chorób śródmiąższowych płuc** (sarkoidoza, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc) a także do **ziarniniaków związanych z zapaleniem naczyń krwionośnych** (ziarniak Wegenera, zespół Churga i Straussa). Można wyodrębnić również grupę chorób o **podłożu immunologicznym** (sarkoidoza, zespół Churga i Strauss, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, histiocytoza z komórek Langerhansa, beryloza, ziarniak Wegenera).

Gruźlica - Gruźlica jest chorobą bakteryjną wywołaną przez bakterie *mycobacterium tuberculosis* (prątki gruźlicy), które są wiodącą przyczyną ziarniniakowej choroby płuc na całym świecie. Gruźlica jest przenoszona głównie drogą kropelkową. Znacznie rzadziej do zakażenia dochodzi drogą pokarmową, a także poprzez kontakt bezpośredni z uszkodzoną skórą lub błonami śluzowymi. Najczęstszym źródłem zakażenia są osoby chore na gruźlicę, w fazie prątkowania. Najczęstszą postacią choroby jest gruźlica płuc. W przypadku zachorowania na gruźlicę brak jest charakterystycznych objawów. Mogą one mieć charakter ogólny (np. gorączka, osłabienie organizmu, brak apetytu, utrata masy ciała) lub miejscowy, w zależności od atakowanego narządu. Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest długotrwałe utrzymujący się kaszel, ponadto mogą wystąpić duszności, bóle w klatce piersiowej, czy krwotoki płucne. Bardziej zaawansowana postać gruźlicy daje zmiany w płucach w postaci nacieków gruźliczych, widocznych na zdjęciach radiologicznych. Ziarniniaki płuc w przypadku gruźlicy, tworzą się wokół prątków i zazwyczaj zawierają komórki martwicze. Komórki ołbrzymie Langhansa są często obecne, ale nie są specyficzne dla gruźlicy. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania gruźlicy jest diagnostyka mikrobiologiczna. Podstawową **metodą leczenia** gruźlicy jest stosowanie leków przeciwgruźliczych i przeciwzapalnych, które jeśli rozpoczęte we wczesnej fazie choroby i prowadzone zgodnie z zaleceniami doprowadza do wyleczenia ok. 90% chorych. Leki odprątkowujące, powodują, że prątki znikają z płuciny (izoniazyd).

Mikobakteriozy płuc – to choroby wywołane przez prątki nie gruźlicze, określane jako NTM (*notuberculous mycobacteria*). Do grupy potencjalnie patogennych bakterii nie gruźliczych należą: MAC, *M. ka-nsasii*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*. Na zachorowanie narażone są głównie osoby z osłabionym układem odpornościowym – chorzy na AIDS, mukowiscydozę, nowotwory, leczeni immunosupresyjnie. Zapadalność na mikobakteriozy wynosi około 1–1,8 zachorowań na 100 000 osób. Większość pacjentów ma przewlekły lub nawracający kaszel, często z wykrztuszaniem wydzieliny. Ponadto mogą wystąpić: osłabienie, zmęczenie, stany podgorączkowe, duszność, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, chudnięcie.

Radiologicznie choroba przebiega pod postacią zmian włóknisto-jamistych (podobnie do gruźlicy) i zmian guzkowych z rozstrzeniami oskrzeli. Mogą też pojawiać się dobrze wysyczone nacieki zapalne lub pojedyncze guzki w płucach

Leczenie mykobakteriozy polega na zastosowaniu terapii wielokowej. Podstawą schematu leczenia są makrolidy i etambutol w skojarzeniu z ryfampicyną i ewentualnie aminoglikozydem. Wyniki leczenia znacznie poprawiły się po wprowadzeniu nowych makrolidów: klarytromycyny i azytromycyny. U większości chorych ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli są zalecane: klarytromycyna (1000 mg) lub azytromycyna (500 mg), etambutol (25 mg/kg), ryfampicyna (600 mg), podawane 3 razy w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 12 miesięcy od momentu odprątkowania.

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Grzybice płuc – Najczęstszymi grzybiczymi przyczynami ziarniniaka płuc są: *Histoplasma Cryptococcus*, *Coccidioides* i *Blastomyces*. Reakcja w tkance płucnej na grzyby różni się znacznie, zależnie od liczby drobnoustrojów, czasu oddziaływania i stanem immunologicznym gospodarza. U niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z osłabionym układem odpornościowym, może dojść do rozwinięcia się przewlekłej, grzybiczej choroby płuc. Patologiczne objawy tej postaci grzybicy obejmują ziarniniaki martwicze, przypominające guzki. Te zmiany w płucach podlegają zabiegom biopsji lub resekcji gdyż są trudne do rozróżnienia klinicznie i radiologicznie od nowotworów złośliwych.

Sarkoidoza (choroba Besniera-Boecksa-Schaumanna) – choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się powstawaniem ziarniniaków, które nie podlegają martwicy. Etiologia sarkoidozy nie jest znana, przypuszcza się, że przyczyną powstania choroby jest reakcja układu odpornościowego na niezidentyfikowany antygen u osób z predyspozycją genetyczną. Cechą charakterystyczną choroby jest gromadzenie się w miejscach aktywnego procesu chorobowego (głównie w węzłach chłonnych i tkankach o bogatym utkaniu limfatycznym) limfocytów Th1 i makrofagów, przekształcających się w komórki nabłonkowe i tworzących nieserowaciejące ziarniaki. Ziarniniak sarkoidalny jest zwykle dobrze uformowany, składa się z komórek nabłonkowatych i olbrzymich, otoczonych limfocytami i fibroblastami. Ziarniniaki mogą ustępować samoistnie lub doprowadzać w ciągu kilkunastu miesięcy do destrukcji pęcherzyków płucnych i następowego włóknienia płuc.

Postacie kliniczne. Klinicznie sarkoidoza może występować w postaci ostrej i przewlekłej. Postać ostra, nazywana inaczej zespołem Löfgrena, spotykana jest głównie u młodych kobiet, charakteryzuje się występowaniem triady objawów: adenopatii obu węzł płucnych, rumienia guzowatego i zapalenia stawów, głównie skokowego. Z innych objawów wymienić należy gorączkę, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie, brak łaknienia, utratę masy ciała. Ostra postać często ulega samowyleczeniu i jest jedną z najlepiej rokujących postaci sarkoidozy. Postać przewlekła dotyczy prawie 95% wszystkich przypadków choroby. Narządem najczęściej objętym zmianami chorobowymi są płuca, aczkolwiek sarkoidoza może zajmować wiele innych narządów.

Sarkoidoza płuc. U pacjentów z płucną postacią choroby spotykamy takie objawy jak: suchy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej. Od 30 do 60% przypadków sarkoidozy płuc przebiega bezobjawowo i rozpoznawane jest przypadkowo w trakcie rutynowych badań radiologicznych klatki piersiowej. Zmiany w badaniach radiologicznych opisywane są u 90% chorych. Dotyczą one najczęściej pęcherzyków płucnych, małych oskrzeli i małych naczyń krwionośnych. Ograniczenie przepływu powietrza jest najczęstszym objawem patofizjologicznym. U ponad 10% pacjentów dochodzi do zmian w drzewie oskrzelowym i pęcherzykach płucnych, które powodują objawy przypominające astmę. U ok. 10% chorych może dojść do włóknienia tkanki mięszkowej płuc, które doprowadza do nieodwracalnego ich zniszczenia.

Diagnostyka i leczenie sarkoidozy. Rozpoznanie sarkoidozy ustala się na podstawie: obrazu klinicznego i wyniku RTG klatki piersiowej, wykluczenia infekcji bakteryjnej, zakażenia pasożytami lub grzybami i obecności ziarniniaków sarkoidalnych. Najpewniejsze rozpoznanie można jednak postawić na podstawie biopsji narządu zajętego procesem chorobowym. Wykrycie ziarniniaka sarkoidalnego w biopsji komórkowej daje pewność postawienia prawidłowej diagnozy.

Leczenie sarkoidozy jest trudne i pozostaje ciągle przedmiotem wielu badań klinicznych. Obecnie leczeniem z wyboru jest stosowanie glikokortykosteroidów, natomiast inne leki, takie jak metotreksat, hydroksychlorochina, cyklosporyna, azatiopryna, inhibitory TNF- α są ciągle badane pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu sarkoidozy. Glikokortykosteroidoterapię rozpoczyna się od II okresu choroby, jeśli pogarsza się czynność płuc, w hiperkalcemii i hiperkalciurii, jeżeli procesem zapalnym objęty jest narząd wzroku, wątroba, ośrodkowy układ nerwowy, mięsień sercowy oraz przy zwiększonej aktywności choroby. Zaleca się podawanie prednizonu w dawce 1 mg/kg masy ciała przez 4-6 tyg., z powolnym zmniejszaniem dawki przez 2-3 miesiące. W leczeniu sarkoidozy czasami oprócz GKS stosuje się również leki immunosupresyjne: metotreksat w dawce od 7,5 do 15 mg na tydzień, metotreksat (5-15 mg/tydzień), azatiopryna (1-3 mg/kg/dobę), cyklofosfamid, cyklosporyna A lub chlorambucyl. Ponadto dane z badań wskazują, że nawrót sarkoidozy leczonej glikokortykosteroidami następuje częściej, niż gdy choroba ustępuje samoistnie.

Beryloza (przewlekła choroba berylowa) – choroba przewlekła dotycząca przede wszystkim płuc, spowodowana ekspozycją na pył berylowy lub związków berylu. Klinicznie bardzo przypomina sarkoidozę. Drogą wchłaniania berylu jest układ oddechowy. Szacuje się, że reakcja na kontakt berylem występuje tylko u 1-5% narażonych. Nadwrażliwość na beryl jest typu komórkowego. Beryl indukuje proliferację limfocytów T CD4+, uwalnianie cytokin, rekrutację makrofagów i tworzenie ziarniniaków. Rozpoznanie ustala się na podstawie zmian ziarniniakowych w płucach w badaniu histologicznym i zdiagnozowaniu nadwrażliwości na beryl potwierdzonej testem laboratoryjnym. Leczenie polega na długotrwałym podawaniu glikokortykosteroidów.

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Zespół Churga i Strauss (Eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń; alergiczna ziarniniakowość) – jest układowym zapaleniem naczyń o nieznannej etiologii. Po raz pierwszy opisany został w 1951 r. przez patologów Jacoba Churga i Lotte Strauss. Choroba dotyczy przede wszystkim małych i średnich naczyń. Zapadalność określa się na 2,4 na 1 mln. Chorują przede wszystkim ludzie młodzi, pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, nieco częściej mężczyźni.

Objawy i przebieg choroby. Zespół Churga i Strauss (ZCS) przebiega z objawami ogólnoustrojowymi, przede wszystkim z gorączką, osłabieniem, utratą apetytu i chudnięciem. Ze strony układu oddechowego występują dolegliwości związane ze współistnieniem u chorych astmy, przeważnie o ciężkim przebiegu klinicznym, która może rozwijać się nawet kilka lat przed pojawieniem się zmian w naczyniach typowych dla zespołu Churga i Straussu. U prawie wszystkich chorych stwierdza się objawy alergicznego nieżytu nosa, poza tym występują ból lub tkliwość zatok przynosowych, wysięk w opłucnej, krwioplucia wskutek wynaczynienia się krwi do pęcherzyków płucnych.

Kryteria rozpoznania. Obecnie do kryteriów rozpoznania ZCS zalicza się: 1) astmę oskrzelową, 2) eozynofilię we krwi obwodowej (> 10%), 3) mononeuropatię lub polineuropatię, 4) zmiany zapalne w zatokach przynosowych, 5) zwienne nacieki zapalne w płucach, oraz 6) wewnątrznacyniowe nacieki eozynofilowe stwierdzone w badaniu histopatologicznym wycinków z tkanek. Spełnienie co najmniej 4 kryteriów pozwala ustalić rozpoznanie ZCS z czułością 85% i swoistością 99,7%

Leczenie. Glikokortykosteroidy są podstawową metodą leczenia. Stosuje się Prednizon w dawce 60 – 80 mg/dobę do momentu cofania się objawów narządowych i normalizacji badań laboratoryjnych. W przypadku niepowodzenia terapii stosuje się cyklofosfamid w dawce 2 mg/ kg m.c./dobę.

Histiocytoza z komórek Langerhansa (ziarniniak kwasochłonny, ziarniniak eozynofilowy, histiocytoza płucna X) - choroba charakteryzuje się niepohamowaną proliferacją i naciekiem płuc i/lub innych narządów komórkami Langerhansa. Jest obecnie uważana za chorobę odtytoniową, ponieważ występuje prawie wyłącznie u palaczy tytoniu i może ulegać remisji po zaprzestaniu palenia. Palenie tytoniu nie jest jednak jedynym czynnikiem przyczynowym. Duża rzadkość tej choroby, pomimo znacznego odsetka osób palących w populacji, wskazuje na udział innych czynników, w tym genetycznych. Cechą choroby jest poliklonalna proliferacja komórek dendrytycznych, które razem z eozynofilami tworzą ziarniniaki zlokalizowane w obwodowej części układu oddechowego, wokół oskrzelików. Ziarniniaki zawierają również inne komórki: limfocyty, makrofagi i fibroblasty. Skupiska ziarniniaków tworzą guzki, które ulegając martwicy i włóknieniu, są przyczyną powstawania cyst i gwiazdkowatych blizn.

Diagnostyka. Badanie radiologiczne wykazuje obecność guzków i różnej wielkości cyst, typowo zlokalizowanych w górnych, czasem w środkowych polach płucnych (nie występują w kątach przeponowo-żebrowych i języczku). Najlepiej zmiany te są widoczne w obrazie HRCT. Czasem cysty stają się większe, łączą się w różnokształtne torbiele, guzki przestają być widoczne, a obraz radiologiczny przypomina zaawansowaną rozedmę płuc. Rzadko, w bardzo wczesnym stadium choroby, widoczne są tylko rozsiane guzki, co sprawia trudności diagnostyczne, które może rozwiązać tylko badanie histologiczne wycinka płuca lub badanie komórek z płukania oskrzelowo- pęcherzykowego (BAL).

Leczenie. Jeżeli zaburzenia czynnościowe są istotne lub stwierdza się postęp objawów, pierwszym lekiem, który można zastosować, jest prednizon w dawce 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę. Wynik leczenia jest jednak niepewny. W postaci wielonarządowej stosowane jest leczenie cytotoksyczne winblastyną, kładrybiną, metotreksatem, endoksanem lub etopozydem.

Ziarniniak Wegenera - należy do chorób charakteryzujących się martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń krwionośnych, głównie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Etiologia tej choroby nie jest znana. W patogenezie wskazuje się na niekorzystną rolę przeciwciał, które mogą aktywować komórki układu odpornościowego (granulocyty obojętnochłonne), uszkadzać śródbłonek naczyniowy, układ oddechowy, nerki, a także inne narządy. Z ziarniniakowością Wegenera związana jest triada objawów, która obejmuje: nieżyt nosa, zmiany w płucach i zaburzenie funkcji nerek. Postawienie prawidłowej diagnozy uzależnione jest od właściwego zebrania wywiadu i przeprowadzonego badania przedmiotowego oraz od wykonania odpowiednich badań dodatkowych (głównie wykrycie obecności przeciwciał c-ANCA, badanie moczu, badania obrazowe płuc. **Leczenie** opiera się przede wszystkim na podawaniu glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu. Dodatkowo można zastosować trimetoprim/sulfametoksazol lub metotreksat.

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) - jest to choroba zapalna miąższu płuc i oskrzelików w następstwie na ekspozycję na wziewne pyły organiczne i czynniki chemiczne. Częsta ekspozycja na antygen prowadzi do uruchomienia reakcji immunologicznej. W konsekwencji może dojść do zniszczenia miąższu płuca, spowodowanego zapaleniem limfocytowym pęcherzyków płucnych i zmianami ziarniniakowatymi, w których stwierdza się obecność aktywowanych limfocytów T i monocytów. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych nie ma charakterystycznych objawów, które umożliwiłyby diagnozę. U chorych występuje kaszel, duszności, ogólne zła samopoczucie. Chorobę stwierdza się na podstawie wywiadu środowiskowego, badań laboratoryjnych i obrazowych.

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Leczenie. W przebiegu ostrym i postępującym stosuje się glikokortykosteroidy doustnie – prednizon w dawce 40-60 mg na dobę, a następnie pod kontrolą czynności płuc stopniowo zmniejsza się dawki leku. Sporadycznie stosuje się leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, endoksan, mykofenolan mofetylu), jednak brak jest dowodów naukowych na ich skuteczność

Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP) charakteryzuje się naciekami z limfocytów i plazmacytów w przestrzeniach międzypęcherzykowych płuc. Miejscem wyjścia tej łagodnej proliferacji limfocytów jest tkanka chłonna błony śluzowej oskrzeli. Limfocytarne zapalenie płuc może być idiopatyczne, ale kilkakrotnie częściej jest wtórne do innych chorób jak pierwotne hipogammaglobulinemie, pierwotna żółciowa marskość wątroby, zakażenie wirusem HIV, wirusem Ebstein-Barr i choroby tkanki łącznej. LIP często występuje w zespole Sjögrena.

Wśród chorych przeważają kobiety, a podstawowymi objawami subiektywnymi są duszność i kaszel. W badaniu radiologicznym widoczne są obustronne, rozsiane zmiany typu siateczki i guzków. W TKWR stwierdza się zaciemnienia typu matowej szyby i na ich tle cysty, rzadziej słabo odgraniczone guzki.

Rozpoznanie może być ustalone tylko na podstawie biopsji płuca. W badaniu mikroskopowym wycinka płuca stwierdza się nacieki, w których dominują małe, dojrzałe limfocyty T, ale widoczne są również komórki plazmatyczne, olbrzymie i nabłonkowe, które mogą tworzyć nieliczne, słabo uformowane ziarniniaki. Przy pomocy barwień immunohistochemicznych należy potwierdzić, że rozrost limfocytów jest poliklonalny. W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego zwiększony jest odsetek limfocytów. Ze względu na rzadkość choroby nie ma kontrolowanych badań co do sposobu i skuteczności leczenia. **Leczenie** można zacząć od podania glikosteroidów, np. prednizonu w dawce 0,75-1,0 mg/kg m.c./dobę na 8-12 tygodni i zmniejszać systematycznie dawkę od chwili zaobserwowania poprawy. W przypadku braku skuteczności glikosteroidów stosuje się leczenie immunosupresyjne.

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

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie skutków następstw stanu zdrowotnego oraz istotności ocenianych technologii medycznych w ziarniniakowych chorobach płuc

Ekspert	Stanowisko
Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Niezdolność do samodzielnej egzystencji – w przypadku rozwiniętego inwalidztwa oddechowego- niewydolności oddechowej • Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) – możliwa przejściowa, w przypadku rozwiniętego inwalidztwa oddechowego- niewydolności oddechowej • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej – konieczność leczenia, kontroli, wykonywania badań czynnościowych płuc, oceny radiologicznej w tym tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości
Istotność ocenianych technologii medycznych	
[REDACTED]	Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat: ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływ/u na jego długość
[REDACTED]	Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat: nie/rzadko ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie skutków następstw stanu zdrowotnego oraz istotności ocenianych technologii medycznych w sarkoidozie



Ekspert	Stanowisko
Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	<ul style="list-style-type: none"> • Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej <u>Uzasadnienie:</u> w przypadkach ciężkich sarkoidozy może dojść do trwałego lub przejściowego inwalidztwa
Istotność ocenianych technologii medycznych	
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Cyklofosfamid, metotreksat: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

2.4. Liczebność populacji

W poniższej tabeli zamieszczono informacje odnośnie liczby osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowaną liczbę, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane są produkty lecznicze zawierające substancję czynną odpowiednio azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat w opinii ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 5. Oszacowania populacji w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych – ziarniniakowe choroby płuc

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba (odsetek) osób stosujących azatioprynę	Liczba (odsetek) osób stosujących cyklofosfamid	Liczba (odsetek) osób stosujących metotreksat
	-	Są to choroby stosunkowo rzadkie i nie ma danych epidemiologicznych	-	-	-
	Brak aktualnych i wiarygodnych danych z Polski	Brak aktualnych i wiarygodnych danych z Polski (sarkoidoza ok 7 /100 000 dane z lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku)	5-10%	Do 5%	10-20%

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

Tabela 6. Oszacowania populacji w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych – sarkoidoza

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba (odsetek) osób stosujących azatioprynę	Liczba (odsetek) osób stosujących cyklofosfamid	Liczba (odsetek) osób stosujących metotreksat
---------	-------------	-------------	---	---	---

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba (odsetek) osób stosujących azatioprynę	Liczba (odsetek) osób stosujących cyklofosfamid	Liczba (odsetek) osób stosujących metotreksat
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	0/100 tys. tzn. 380 przypadków / rok	-	-	Ponieważ w około 80% choroba ulegnie samoograniczeniu, 20% przebieg jest postępujący lub dotyczy innych narządów niż płuca czyli rocznie u 76 chorych można stosować te 3 z w/w leki. Dodatkowo należy uwzględnić te przypadki, w których należy podać wyż. wym. leki, aby zmniejszyć dawkę glikokortykosteroidów. Są to własne wyliczenia.	-

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem Sarkoidoza w latach 2012 i 2013.

Tabela 7. Dane NFZ za rok 2012 oraz 2013 (do września) dotyczące liczby chorych (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem D86 - Sarkoidoza

ICD-10	Liczba pacjentów	
	2012 rok	2013 rok (do września)
D86 – Sarkoidoza	10 903	9 437
D86.0 – Sarkoidoza płucna	3 390	2 629
D86.1– Sarkoidoza węzłów chłonnych	1 983	1 608
D86.2 – Sarkoidoza płucna współistniejąca z sarkoidozą węzłów chłonnych	3 109	2 764
D86.3 – Sarkoidoza skórna	97	94
D86.8 – Sarkoidoza innych narządów oraz wielonarządowa	526	458
D86.9 – Nieokreślona sarkoidoza	1043	863

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

2.5. Interwencja oceniana i komparatory

2.5.1. Interwencja oceniana

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



Tabela 8. Oceniane interwencje – mechanizm działania

Substancja czynna	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
Azatiopryna	L 04AX 01	Leki immunosupresyjne – inne	Pochodna imidazolowa 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Sposób działania azatiopryny nie jest dokładnie znany, sugeruje się następujące mechanizmy: uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit dla puryn; blokowanie grup SH przez alkilację; hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej; uszkodzenie kwasu

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Substancja czynna	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
			deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.
Cyklofosfamid	L 01 AA01	Cytostatyki. Leki alkilujące. Analog iperytu azotowego	Cytostatyk o działaniu alkilującym z grupy oksazafosforyn, chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.
Metotreksat	L 04 AX 03	Inne leki immunosupresyjne	Cytostatyk z grupy antymetabolitów, antagonistą kwasu foliowego, inhibitor reduktazy dihydrofolianowej – enzymu katalizującego przejście dihydrofolianu w biologicznie czynny kwas tetrahydrofoliowy. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, tj.: komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówkę jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Mechanizm działania w RZS nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczycowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych, postaci łuszczycy.

Tabela 9. Dawkowanie azatiopryny, cyklofosfamidu i metotreksatu we wnioskowanym wskazaniu wg ekspertów

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
	Ziarniniakowe choroby płuc	100-150 mg p.o Czas leczenia 3-6 m-cy	10-15mg /tydzień p.o Czas leczenia 3-12 m-cy	100-150 mg p.o Czas leczenia 3-12 m-cy
	Ziarniniakowość Wegenera	2 mg/kg tzn. około 150 mg na dobę (cykl 6 miesięczny).	-	-
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	-	1-15 mg/tydz. p.o	150 mg/dz. p.o

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

2.5.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

2.5.1.2. Wskazania zarejestrowane

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych dla produktów leczniczych refundowanych w wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL zawierających substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat.

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancje czynne azathioprinum, cyclophosphamidum i methotrexatum refundowanych we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Substancja czynna	Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Azathioprinum	Azathioprine VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Sp. z o.o.	08.11.1974	<ul style="list-style-type: none"> - w chorobach o podłożu autoimmunologicznym tj: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie około tętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby. - po przeszczepieniu narządów tj. nerki, serce i wątroba. 	ChPL Azathioprine VIS
	Imuran	ASPEN Europe GmbH Wytwórca: GlaxoSmithKline Export Ltd.	27.01.1993	<ul style="list-style-type: none"> - po przeszczepieniu narządów - ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów - toczeń rumieniowaty układowy - zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe - autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby - pęcherzyca zwykła - guzkowe zapalenie tętnic - autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna - przewlekła samoistna plamica małopłytkowa oporna na leczenie 	ChPL Imuran
Cyclophosphamidum	Endoxan	Baxter Poland Sp. z o.o.	01.09.1993	<ul style="list-style-type: none"> - ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi - rak jajnika - rak piersi - drobnokomórkowy rak płuc - neuroblastoma (nerwiak niedojrzały) - mięsak Ewinga - mięśniakomięsak prążkowany u dzieci - kostniakomięsak - ziarniniak Wegenera <p>Jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka anemia aplastyczna - ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna 	ChPL Endoxan

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Substancja czynna	Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG	10.11.1999	<ul style="list-style-type: none"> - przewlekła białaczka szpikowa - najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy popólnej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów - choroby autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów - skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego 	ChPL Methotrexat-Ebewe
	Metotab	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	29.05.2013	<ul style="list-style-type: none"> - ciężka, aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów - ciężka i uogólniona łuszczycy, szczególnie plackowata, u pacjentów dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie. 	ChPL Metotab
	Trexan	Orion Corporation	03.09.2009	<ul style="list-style-type: none"> - czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów - ciężkie postaci łuszczycy zwykłej, zwłaszcza postać plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające - ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów 	ChPL Trexan

*Wnioskodawany produkt leczniczy *Metotab*, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991064228, *Metotab*, tabl., 7,5 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909991064266, *Metotab*, tabl., 10 mg 100 tabl., kod EAN: 5909991064303, jest zarejestrowany: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydanie decyzji”, natomiast nie jest obecnie finansowany w leczeniu wskazań pozarejestrowanych tj. sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

2.5.1.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia

Wskazaniem ocenianym w niniejszym opracowaniu są **sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc oraz - w przypadkach innych niż wymienione w ChPL**. Należy podkreślić, że pomimo, że sarkoidoza jest zaliczana do niezakaźnych ziarniniakowych chorób płuc (Rozdział 2.2 „Problem Zdrowotny”) to w Obwieszczeniu MZ wśród wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat jest wymieniona niezależnie od ziarniniakowych chorób płuc.

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat refundowanych w rozważanym wskazaniu pozarejestrowanym zgodnie z obecnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Tabela 11. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat refundowanych we wskazaniu pozarejestacyjnym ziarniniakowe choroby płuc; sarkoidoza - w przypadkach innych niż wymienione w ChPL zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	50 tabl.	5909990232819	Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	30 tabl.	5909990232826	Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211	Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	Choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	5909990453825	Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	5909990453924	Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Methotrexatum	Trexan, tabl. , 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
Methotrexatum	Trexan, tabl. , 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	Sarkoidoza ; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL

*Wnioskodawany produkt leczniczy *Metotab , tabl. , 2,5 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991064228, Metotab, tabl., 7,5 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909991064266, Metotab, tabl., 10 mg 100 tabl., kod EAN: 5909991064303,* jest zarejestrowany: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydanie decyzji”, natomiast nie jest obecnie finansowany w leczeniu wskazań poza rejestrowanych tj. sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

2.5.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat we wnioskowanych wskazaniach były już dwukrotnie oceniane w AOTM.

Wszystkie rekomendacje dotyczyły produktu leczniczego Bramitob. Stanowiska uznają za zasadne finansowanie Bramitobu ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego w II linii leczenia, z uwagi na wysoki koszt leku i zagrożeniem rozwojem antybiotykooporności.


Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko RK
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.</p> <p>Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniach: sarkoidoza; leczenie ziarniniakowych chorób płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL;</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu sarkoidozy i ziarniniakowych zapaleń płuc.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Azatiopryna, metotreksat i cyklofosfamid należą do leków standardowo stosowanych w praktyce klinicznej w wymienionych wskazaniach w przypadku: braku skuteczności glikokortykosteroidów, jak również w celu zmniejszenia ich dawki oraz uzyskania lepszego efektu klinicznego czy utrzymania dotychczasowego efektu leczniczego.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do Opinii Rady Przejrzystości.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r.</p> <p>Produkty lecznicze zawierające azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniach: sarkoidoza; leczenie ziarniniakowych chorób płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL;</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości wyraziła pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Na liście ocenianych leków znajdowały się produkty lecznicze zawierające substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat (produkty identyczne do obecnie ocenianych) i uzyskały pozytywną opinię do stosowania we wskazaniach: sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenia płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL, ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Oceniane leki w tych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną”.</p>

Ponadto, produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne podlegały wielokrotnie ocenie Rady Przejrzystości, ale we wskazaniach innych niż rozważane (choroby autoimmunizacyjne), dlatego wyniki tych ocen nie będą przytaczane.

2.5.2. Komparatory

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

Tabela 12. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu określonym we wniosku

Ekspert	Wskazanie	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu
	Ziarniniakowe choroby płuc	<p>Prednizon (encorton) 20-40mg 12 m-cy do 24 m-cy Metyiprednizolon (metypred) 16-32 mg do 24 m-cy Encortolon (poicortolon) 16-32 mg do 24 m-cy</p> <p>Wyżej wymienione glikokortykosteroidy są na ogół nadal lekami I rzutu w leczeniu chorób ziarniniakowych płuc, zatem azatiopryna, metotreksat i cyklofosfamid są stosowane w przypadku: braku skuteczności glikokortykosteroidów, w przypadku działań niepożądanych glikokortykoidów i przeciwwskazań do stosowania glikokortykoidów, czy też celem zmniejszenia dawki glikokortykoidów i uzyskania lepszego efektu klinicznego czy utrzymania dotychczasowego efektu leczniczego (tzw. glicocorticoid sparing effect).</p>
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska,	Sarkoidoza	Postacie pozapłucne sarkoidozy – narząd wzroku,


we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Ekspert	Wskazanie	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu
Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc		centralny układ nerwowy, ciężka postać płucna. Przeciwwskazania do stosowania glikokortykosteroidów lub ich nieskuteczność, redukcje GKS z powodu działań niepożądanych.

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

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



Tabela 13. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
	Ziarniniakowe choroby płuc	Prednizon Jeżeli będą wskazania przy dobrym efekcie klinicznym to nadal cyklofosfamid nie będzie w prosty sposób zastąpiony.	Prednizon Jeżeli będą wskazania przy dobrym efekcie klinicznym to nadal metotreksat nie będzie w prosty sposób zastąpiony.	Prednizon Jeżeli będą wskazania przy dobrym efekcie klinicznym to nadal azatiopryna nie będzie w prosty sposób zastąpiona.
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	Nie ma alternatywnych technologii, które zastąpią leczenie w/w lekami w uzasadnionych przypadkach, ponieważ ta w/w terapia jest już alternatywą dla leczenia I rzutu jakim są glikokortykosteroidy.		

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

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

Tabela 14. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce


Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
	Ziarniniakowe choroby płuc	Prednizon (encorton)	Prednizon (encorton)	Prednizon (encorton)
		Omawiane leki są jednymi z najtańszych leków immunosupresyjnych, które mają zastosowanie w chorobach śródmiąższowych, a w tym- i ziarniniakowych chorobach płuc. Tym niemniej dla chorych stosujących leki przewlekłe (ponad 1 rok) wydatek około 150 zł miesięcznie (np. Endoksan bez refundacji)-stanowi problem		
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	Nie ma alternatywnych technologii, które zastąpią leczenie w/w lekami w uzasadnionych przypadkach, ponieważ ta w/w terapia jest już alternatywą dla leczenia I rzutu jakim są glikokortykosteroidy.		

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

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


Tabela 15. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
	Ziarniniakowe choroby płuc	Prednizon (encorton)	Prednizon (encorton)	Prednizon (encorton)
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska , Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	Nie ma alternatywnych technologii, które zastąpią leczenie w/w lekami w uzasadnionych przypadkach, ponieważ ta w/w terapia jest już alternatywą dla leczenia I rzutu jakim są glikokortykosteroidy.		

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

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

Tabela 16. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
	Ziarniniakowe choroby płuc	Prednizon (encorton)	Prednizon (encorton)	Prednizon (encorton)






Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

3. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ocenianych technologii ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu.

Tabela 17. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania azatiopryny, cyklofosfamidu oraz metotreksatu we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc, w tym sarkoidoza

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych				
	Ziarniniakowe choroby płuc	-	Lek II rzutu (po glikokortykoidach) w leczeniu chorób ziarniniakowych płuc np. sarkoidozy lub też lek uzupełniający oprócz glikokortykoidów skuteczny. Lek bezpieczny, niewielka liczba działań niepożądanych.	Lek II rzutu (po glikokortykoidach) w leczeniu chorób ziarniniakowych płuc np. sarkoidozy lub też lek uzupełniający oprócz glikokortykoidów skuteczny. Lek bezpieczny, niewielka liczba działań niepożądanych.
	Ziarniniakowe choroby płuc	TAK	TAK	TAK
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	Leki te podaje się tylko w ciężkich postaciach sarkoidozy lub w zajęciu b. ważnych narządów jak centralny układ nerwowy, narząd wzroku, serce, nerki itd. lub gdy leczenie glikokortykosteroidami nie jest nieskuteczne lub w celu redukcji dawek gks z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w przebiegu terapii gks.		
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych				
	Ziarniniakowe choroby płuc	Rzadko stosowany. Lek 2-3 rzutu w leczeniu chorób ziarniniakowych płuc (np. sarkoidoza) z wyjątkiem ziarniniaka Wegenera (choroba zakwalifikowana do zapaleń naczyń), gdzie jest lekiem z wyboru I rzutu, ale może być niekiedy zalecany w sarkoidozie poz płucnej.	-	-
	Ziarniniakowe choroby płuc	-	-	-
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	-	Metotreksat w tabletkach jest tani i stosuje się go 1 – 1,5 tab./tydz.	-
Stanowisko własne ws. utrzymania refundacji w danych wskazaniach pozarejestacyjnych				
	Ziarniniakowe	Jestem sceptyczny z	Zdecydowanie	Zdecydowanie

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
[REDAKTOWANE]	choroby płuc	wyjątkiem ziarniniaka Wegenera (choroba kwalifikowana w grupie chorób zapaleń naczyń) gdzie jest lekiem z wyboru i powinien! być refundowany	popieram finansowanie ze środków publicznych	popieram finansowanie ze środków publicznych
[REDAKTOWANE]	Ziarniniakowe choroby płuc	TAK	TAK	TAK
Prof. dr hab. med. Renata Jankowska, Konsultant woj. dolnośląskiego w dziedzinie choroby płuc	Sarkoidoza	W uzasadnionych przypadkach jw. należy finansować te 3 leki ze środków publicznych.		
<p>[REDAKTOWANE]</p> <p><u>Choroby ziarniniakowe</u> to duża i bardzo zróżnicowana grupa chorób obejmująca choroby infekcyjne (gruźlica, mykobakteriozy i grzybice) i nieinfekcyjne. Do chorób nieinfekcyjnych ziarniniakowych należą: sarkoidoza, berylowa, talkoza, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc, ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (dawnej ziarniniakowość Wegenera) ziarniniakowość kwasochłonna z napaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss), ziarniniakowość okołoskrzelowa, martwicza ziarniniakowość sarkoidalna.</p> <p>Cyklofosfamidum (Endoksan, draż. a 50 mg), ma rejestrację, spośród w/w tylko na leczenie ziarniniakowości Wegenera, nie obejmując nawet bardzo podobnej jednostki jaką jest ziarniniakowość kwasochłonna z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss).</p> <p>Azatiopryna (Imuran tabl. a 50 mg) dotychczas nie była zarejestrowana w w/w grupie chorób.</p> <p>Metotreksat (tabl. a 2,5 i 5 mg) dotychczas nie był zarejestrowany w w/w grupie chorób.</p> <p>Wymienione wyżej leki są szeroko stosowane przez wyspecjalizowane ośrodki przede wszystkim u chorych na pierwotne zapalenia naczyń do których należy ziarniniakowość Wegenera (obecnie granulomatosis & polyangiitis-GPA) i zespół Churga Strauss (obecnie eosinophilic granulomatosis & polyangiitis-EGPA). Choroby te obok głównej patologii w postaci zapalenia naczyń wykazują wyraźne cechy choroby ziarniniakowej.</p> <p>Grupa chorych na ziarniniakowość Wegenera zwiększa się z roku na rok- w samym Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc mamy pod opieką ponad 250 chorych. Chorzy ci przez co najmniej 6 miesięcy są leczeni codziennymi dawkami Endoksanu w dawce 2 mg/kg tzn. około 150 mg na dobę, potem staramy się zamieniać Endoksan na Azatioprynę zgodnie z zaleceniami ERS i ATS dla zmniejszenia narażenia na skutki uboczne po Endoksanie. Cały cykl leczenia trwa od 1,5 roku do 2 lat. Biorąc pod uwagę, że choroba ta w około 50% przypadków przebiega z nawrotami (które również należy leczyć skojarzeniem prednizonu i Endoksanu)- liczbą chorych kwalifikujących się do stosowania Endoksanu jest duża.</p> <p>Endoksan jest rekomendowany także w grupie chorych na zespół Churga-Strauss (EGPA), jeżeli w ramach zapalenia naczyń dochodzi do zajęcia serca, ośrodkowego układu nerwowego lub nerek. W naszym materiale zajęcie serca potwierdzone badaniem MRI stwierdzono u 70% chorych. Chorzy ci są leczeni skojarzeniem Endoksanu i Enkortonu przez około rok.</p> <p>Metotreksat jest uznanym lekiem alternatywnym w leczeniu sarkoidozy nawrotowej, opornej na prednizon lub u chorych, u których prednizon jest przeciwwskazany z powodu chorób współistniejących lub jego nietolerancji. Metotreksat jest także rekomendowany w ziarniniakowości Wegenera w stadium wczesnym lub w chorobie ograniczonej, co pozwala uniknąć poważnych objawów ubocznych po cyklofosfamidzie, który w chorobie zaawansowanej jest jednak niezastąpiony.</p> <p>Zarówno cyklofosfamid jak i azatiopryna są lekami, które umożliwiają zmniejszenie dawek kortykosteroidów podczas przewlekłego leczenia np. przewlekłej postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, która jest jedną z częstszych chorób śródmiąższowych ziarniniakowych.</p> <p><u>W mojej opinii wszystkie leki: cyklofosfarmd, azatiopryna i metotreksat powinny znajdować się na liście leków refundowanych dla chorych leczonych z powodu chorób ziarniniakowych płuc.</u></p> <p>Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan (Konsultant woj. mazowieckiego w dziedzinie choroby płuc)</p> <p><u>Sarkoidoza</u> należy do chorób śródmiąższowych płuc powstałych w przebiegu chorób ziarniniakowych i tu odpowiedź jest prosta, lekami z wyboru oczywiście przy odpowiednich wskazaniach klinicznych są glikokortykosteroidy doustne. U chorych, u których nie uzyskuje się poprawy lub chcemy zmniejszyć ich dawkę GKS (niewielki odsetek chorych) możemy zastosować zgodnie (z Delphi consensus) metotreksat (około 60-80% skuteczności), rzadziej azatiopryna (gorsza skuteczność). Badań z zastosowaniem cyklofosfamidu nie znam. W celu redukcji sterydów wykorzystywano w badaniach różne substancje lefunomide w połączeniu z metotreksatem, infliximab, mycofenolan ale żadna z tych terapii nie uzyskała rekomendacji.</p> <p>Należy podkreślić, że analizy śmiertelności z powodu sarkoidozy (śmiertelność jest niska ok 1%) przez ostatnie 20 lat nie</p>				

we wskazaniu: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc

Ekspert	Wskazanie	Cyklofosfamid	Metotreksat	Azatiopryna
<p>zmała a mówi się, że nawet wzrosła pomimo stosowania leków przeciw zapalnym. Prac oceniających skuteczność leczenia jest niewiele pojedyncze były prowadzone na bardzo małych od 10-30 osób (jedynie infliximab >100).</p> <p>Moim zdaniem, zakładając że leczyć sarkoidozę zwłaszcza przy przeciwwskazaniach do GKS (np. cukrzyca posterydowa, znaczna osteoporoza, ciężkie nadciśnienie), rekomendowałabym refundację metotreksatu i azatiopryny (dla cyklofosfamidu nie znam żadnego badania i nie widzę wskazania)</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p><u>Sarkoidoza</u> jest chorobą ogólnoustrojową. Zajęcie innych narządów niż układ chłonny i płuca, takich jak serce i centralny układ nerwowy stanowi zagrożenie życia. W przypadkach oporności na klasyczne leczenie glikosteroidami w sarkoidozie może istnieć potrzeba zastosowania metotreksatu lub azatiopryny lub nawet cyklofosfamidu.</p> <p><u>Wytyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wells AU i wsp. <i>British Thoracic Society Interstitial Society Lung Disease Guideline Group, Interstitial lung disease guideline. Thorax 2008; 63: v1-v58</i> <p>Dokument wymienia stosowanie wszystkich powyższych leków w sarkoidozie podając w podsumowaniu jako pierwsze leczenie alternatywne dla glikosteroidów – metotreksat</p> <p><u>Inne publikacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baughman RP i wsp. <i>Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17: 60-66</i> <p>Wysokiej jakości badanie porównujące metotreksat I placebo, wykonane metodą randomizowaną wykazało skuteczność metotreksatu w ograniczeniu dawki steroidów podczas leczenia sarkoidozy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vucinic VM: <i>What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. Curr Opin Pulm Med. 2002; 8:470-476.</i> <p>Badanie obserwacyjne na grupie 91 chorych, które wykazało bezpieczeństwo i skuteczność metotreksatu w leczeniu chorych na sarkoidozę, którzy byli w przeszłości leczeni glikosteroidami.</p> <ul style="list-style-type: none"> Demeter SL: <i>Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroid. Treatment with cyclophosphamide. Chest 1988; 94: 202-203</i> <p>Praca kazuistyczna dowodząca skuteczności cyklofosfamidu w przypadku sarkoidozy z zajęciem serca odpornej na glikosteroidy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Arai M, Sugiura A: <i>Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with sarcoidosis: successful treatment with intravenous pulse cyclophosphamide. Intern Med 2001; 40:1261-1262</i> <p>Praca kazuistyczna potwierdzająca skuteczność cyklofosfamidu w przypadku sarkoidozy z zajęciem układu nerwowego odpornej na leczenie konwencjonalne.</p> <ul style="list-style-type: none"> Lewis SJ i wsp. <i>Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 87-92</i> <p>Praca retrospektywna, wykonana na 10 chorych na sarkoidozę, którzy nie odpowiedzieli lub odpowiedzieli tylko częściowo na leczenie glikosteroidami. U połowy z nich (5/10) uzyskano poprawę. Nie obserwowano istotnej toksyczności.</p> <ul style="list-style-type: none"> Mulier-Querrheim J i wsp. <i>Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. EurRespirJ 1999; 14:1117-1122</i> <p>Badanie otwarte wykonane na grupie 11 chorych na przewlekłą sarkoidozę wykazało kliniczną poprawę w trakcie leczenia u wszystkich chorych jak również poprawę w wynikach badań czynności płuc i badań radiologicznych. Badanie potwierdza skuteczność azatiopryny w leczeniu sarkoidozy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Baughman RP, Costabel U, du Bois RM: <i>Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008; 29: 533-48</i> <p>Opinia światowych ekspertów z USA (Baughman), Wielkiej Brytanii (du Bois) i Niemiec (Costabel) odnośnie możliwości leczenia sarkoidozy. Wymienione są różne leki immunosupresyjne, w tym azatiopryna.</p> <p><u>Wniosek</u></p> <p>W mojej opinii istnieje uzasadnienie aby Azathioprynum, Methotrexatum i Cyclophosphamidum były dostępne do leczenia sarkoidozy. Kwalifikacja do leczenia powinna być ustalana w wybranych ośrodkach (referencyjnych).</p>				

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego i refundacyjnych dotyczących zastosowania azatiopryny, cyklofosfamidu oraz metotreksatu we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc oraz sarkoidoza w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych zajmujących się chorobami płuc.

Przeszukano następujące bazy danych oraz witryny internetowe towarzystw naukowych:

- GIN <http://www.g-i-n.net>
- Anglia i Walia – NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia – NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja – Prescrire International (ang) www.english.prescrire.org
- Francja – Revue Prescrire <http://www.prescrire.org/>
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC – National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja - SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Trip DataBase www.tripdatabase.com
- USA – AHRQ <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- Australia - RACGP <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/>
- Australia - HealthInsite (Australian Government initiative)
http://www.healthinsite.gov.au/search/search_advanced_new.cfm?access=standard
- Dania <http://www.irf.dk/>
- East Lancashire <http://www.elmbb.nhs.uk/guidelines/>
- ECRI Institute <https://www.ecri.org>
- GAIN <http://www.gain-ni.org/index.php/audits/guidelines>
- Kanada http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID=
- NHS Evidence – UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs)
<http://www.library.nhs.uk/duets/>
- Niemcy – Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
- Polska - Medycyna Praktyczna www.mp.pl
- Polska – wydawnictwo Termedia www.termedia.pl
- Szwecja – the Swedish National Board of Health and Welfare
<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- USA – ICSI https://www.icsi.org/guidelines_more/
- Włochy <http://www.snlg-iss.it/>
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>
- MSAC - Medical Services Advisory Committee
<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/completed-assessments>
- HAS - Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac>
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence <http://guidance.nice.org.uk/Type>
- SMC - Scottish Medical Consortium
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory
- BTS – British Thoracic Society <http://www.brit-thoracic.org.uk/>
- ATS - American Thoracic Society <http://www.thoracic.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono bez narzucania ograniczeń czasowych i językowych.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Poniżej zestawiono informacje odnośnie autorów, przedmiotu rekomendacji, metodyki jej wydania oraz treści zaleceń i uzasadnienia.

World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, Wielonarodowe, oparte na dowodach naukowych rekomendacje dotyczące stosowania metotreksatu w sarkoidozie: zintegrowany przegląd systematyczny wraz z opiniami ekspertów od sarkoidozy z całego świata, 2013

Wskazaniem do stosowania metotreksatu w sarkoidozie jest:

- w drugiej linii leczenia - w przypadkach opornych na leczenie steroidami, w przypadkach występowania zdarzeń niepożądanych zazwyczaj powiązanych ze stosowaniem steroidów, czy jako lek oszczędzający steroidy,
- w pierwszej linii leczenia - w połączeniu ze steroidami lub w wyjątkowych sytuacjach jako monoterapia.

Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk, 2011

Azatiopryna

Zganie ze stanowiskiem azatioprynę można stosować sporadycznie w leczeniu zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP), jednak brak jest dowodów naukowych potwierdzających tę tezę. Czasami do leczenia sarkoidozy glikokortykosteroidami dołączana jest azatiopryna (1-3 mg/kg/dobę).

U pacjentów stosujących azatioprynę odnotowywano wystąpienie śródmiąższowych zmian polekowych, takich jak włóknienie, czy zapalenia płuc.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid stanowi uzupełnienie dla leczenia glikokortykosteroidami w leczeniu sarkoidozy, a także ziarniaków *Wegenera*.

Najczęściej opisywaną śródmiąższową zmianą polekową jest zapalenie płuc w wyniku nadwrażliwości między innymi na cyklofosfamid. Inną zmianą jest włóknienie płuc.

Metotreksat

Również metotreksat wraz z glikokortykosteroidami stosowany jest w leczeniu sarkoidozy i ziarniaków *Wegenera*. Ponadto metotreksat stosuje się w leczeniu płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa i w profilaktyce histiocytozy.

Śródmiąższowe zmiany polekowe występujące w wyniku stosowania metotreksatu to ostra niewydolność oddechowa oraz zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc organizujące się.

University Hospital Virgen del Rocío, Hiszpania, Zaktualizowane wytyczne dotyczące leczenia sarkoidozy płuc, 2011

U pacjentów z przewlekłą sarkoidozą płucną, u których leczenie kortykosteroidami jest niewystarczające lub niezalecane, wskazane jest stosowanie leczenia metotreksatem lub azatiopryną. Jednak przed rozpoczęciem takiego leczenia należy wykonać u pacjentów badanie wątroby, krwi oraz testy kreatyniny. Cyklofosfamid można stosować w leczeniu sarkoidozy płucnej, jednak ze względu na występowanie działań niepożądanych nie jest on powszechnie stosowany.

University of Cincinnati Medical Center, Cleveland Clinic Foundation, Medical University of South Carolina, Zwięzły przegląd literatury dotyczący sarkoidozy płuc, 2011

Przegląd zaleca stosowanie azatiopryny i metotreksatu w leczeniu sarkoidozy płucnej w przypadkach opornych na leczenie steroidami.

Foundation for Sarcoidosis Research, Protokół leczenia dla lekarzy, 2010

Metotreksat jest najpowszechniej stosowanym lekiem oszczędzającym steroidy w terapii sarkoidozy, azatiopryna wykazała porównywalną skuteczność, jednak istnieje zbyt mało badań by potwierdzić tę tezę. Cyklofosfamid ze względu na swoją toksyczność powinien być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia azatiopryną i metotreksatem przy zaawansowanej chorobie.

British Thoracic Society przy pomocy Thoracic Society of Australia and New Zealand oraz Irish Thoracic Society, Wytyczne na temat śródmiąższowej choroby płuc, 2008

Azatiopryna

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Przypadki skuteczności leczenia limfocyтарnego śródmiąższowego zapalenie płuc za pomocą azatiopryny są bardzo rzadkie. Dowody naukowe oparte o badanie serii przypadków wskazują na skuteczność azatiopryny, jednak często bardzo ograniczoną, w leczeniu sarkoidozy.

Metotreksat

U chorych na limfocyтарne śródmiąższowe zapalenie płuc w sporadycznych przypadkach odnotowywano odpowiedź na leczenie metotreksatem. Leki immunosupresyjne lub przeciwzapalne w leczeniu sarkoidozy powinny być stosowane, tylko w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów lub występowaniem za ich sprawą działań niepożądanych. Metotreksat w takim przypadku powinien być lekiem pierwszego wyboru.

Cyklofosfamid

W nielicznych przypadkach limfocyтарnego śródmiąższowego zapalenia płuc stosuje się cyklofosfamid, jako uzupełnienie leczenia kortykosteroidami. Cyklofosfamid okazywał się skuteczny w pojedynczych przypadkach leczenia sarkoidozy przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki steroidów. Zaleca się stosowanie cyklofosfamidu jako pierwsza linia leczenia ziarniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera).

McGill University Health Centre, Montreal, Kanada, Northwestern University USA, Choroby złośliwe i stosowanie cyklofosfamidu przy ziarniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera), 2008

Lecząc ziarniaki *Wegenera* terapią standardową w przypadku indukcji remisji jest połączenie kortykosteroidów wraz z przyjmowanym doustnie cyklofosfamidem (1-2 mg/kg/dobę). Jednak dane jasno wskazują na wzrost złośliwości przy ziarniakach *Wegenera*, co przekłada się na potrzebę znalezienia odpowiedniej, mniej toksycznej alternatywy. Zarówno metotreksat i azatiopryna stosowane były, jako leki oszczędzające steroidy lecząc ziarniaki *Wegenera*

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Współczesne poglądy na leczenie sarkoidozy, 2000

U chorych, u których sterydy są nieskuteczne lub przeciwwskazane oraz u tych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie stosuje się leki alternatywne. Można je zastosować pojedynczo lub w połączeniu ze sterydem, obniżając przy tym dawkę sterydu, stąd określa się je jako leki oszczędzające sterydy. Do tej grupy leków należą leki immunosupresyjne, cytotoksyczne i przeciwmalaryczne. Kierując się skutecznością i bezpieczeństwem najbardziej preferowanymi lekami są metotreksat i azatiopryna. Pierwsze doniesienie o zastosowaniu metotreksatu w leczeniu sarkoidozy opublikowano ponad 30 lat temu, od tej pory jest to najszerzej stosowany lek w sarkoidozie i najlepiej poznany. Główne wskazania do podania metotreksatu stanowi sarkoidoza skóry (głównie toczeń odmrozinowy) i płuc, gdzie jest mniej skuteczny, bo tylko u 50-66% chorych. Zwykle chorzy otrzymują lek doustnie w dawce 10-25 mg raz w tygodniu, ale można też podawać go domięśniowo pamiętając o redukcji dawki do połowy. Wstępny okres leczenia metotreksatem to 6 miesięcy, przy czym czasem jest to zbyt krótko, aby ocenić jego skuteczność. Przy dobrej tolerancji kontynuuje się leczenie metotreksatem 2 lata, przy czym dawkę sterydów redukuje się po 6 miesiącach leczenia i u większości chorych udaje się sterydy odstawić. Główne objawy niepożądane w trakcie terapii to supresja szpiku, objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie płuc z nadwrażliwości i uszkodzenie wątroby. Chory wymaga więc monitorowania morfologii, parametrów nerkowych i wątrobowych w trakcie leczenia. Chorzy zwykle dobrze tolerują leczenie metotreksatem, często lepiej niż sterydami. Dobrze tolerowana jest także azatiopryna. Jej działanie immunosupresyjne polega na cytotoksyczności w stosunku do pobudzonych limfocytów T i B. Z powodu ryzyka mielotoksyczności, szczególnie u chorych z niedoborem metyltransferazy, podaje się początkowo 50 mg leku i dokładnie monitoruje się chorego zwiększając następnie dawkę do 100-200 mg na dobę. Niektórzy sądzą, że azatiopryna powinna być zarezerwowana dla ciężkiej sarkoidozy – takiej jak sarkoidoza OUN. Z grupy leków immunosupresyjnych znacznie rzadziej stosuje się chlorambucil i cyklofosfamid. Z powodu młodego wieku większości chorych na sarkoidozę i potencjalnej onkogenności leki te są używane sporadycznie. Cyklofosfamid podawany jest w dawce 1-3 mg/kg/dobę, głównie w ciężkiej sarkoidozie płuc, serca lub OUN. Jest on odpowiedzialny za groźne powikłanie w postaci krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

Stanowisko American Thoracic Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders oraz European Respiratory Society, 1999

Leczenie sarkoidozy za pomocą leków cytotoksycznych jest skuteczne u wyselekcjonowanych pacjentów. Brak jest jednak dowodów naukowych wskazujących w jakich sytuacjach zalecane jest ich stosowanie. Preferowanymi cytotoksykami są metotreksat i azatiopryna, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie w przypadku wystąpienia oporności.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania azatiopryny, cyklofosfamidu lub metotreksatu we wskazaniu ziarniniakowe choroby płuc.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Informacje na temat cen oraz poziomów odpłatności produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat refundowanych we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne azathioprinum, cyclophosphamidum oraz methotrexatum, w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	3,20
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	15,12	15,88	20,21	17,77	ryczałt	5,64
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211	31,1	32,66	38,7	29,62	ryczałt	12,28
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	61,84	59,24	ryczałt	6,16
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09	8,49	11,54	11,54	ryczałt	5,33
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18	16,99	21,89	21,89	ryczałt	10,67
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36	33,98	41,57	41,57	ryczałt	21,33
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	16,19	17	21,9	21,9	ryczałt	10,67
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	64,8	68,04	79,33	79,33	ryczałt	42,67

Wnioskodawany produkt leczniczy *Metotab, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991064228, Metotab, tabl., 7,5 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909991064266, Metotab, tabl., 10 mg 100 tabl., kod EAN: 5909991064303*, jest zarejestrowany: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydanie decyzji”, natomiast nie jest obecnie finansowany w leczeniu wskazań poza rejestracyjnych tj. sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w opracowaniu Nr: AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych” wydatki NFZ na refundację każdej z tych substancji czynnych **we wszystkich, szerokich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.** będą zawierały się w przedziale 9-11 mln zł miesięcznie. Udział w tych wydatkach ziarniniakowych chorób płuc jest zapewne niewielki ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń.

Na dzień przekazania zlecenia (31 października 2014 r.) 10 produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat znajdowało się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestracyjnych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.) w związku z uzyskaniem decyzji o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) we wskazaniu sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc.

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

Aby uzyskać informacje dotyczące rejestracji oraz refundacji produktów azatiopryna, cyklofosfamid i metotreksat we wskazaniu sarkoidoza na terenie krajów, gdzie leki te dopuszczone są do obrotu (Europa i świat) oraz informacje dotyczące cen zbytu netto na tych rynkach, wykorzystano dane z analizy AOTM-OT-434-25/2013, w której zwrócono się do przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych/wytwórców w/w produktów leczniczych o międzynarodowym profilu działalności, a więc potencjalnie dysponujących takimi danymi. Uzyskane informacje zestawia się poniżej.

Azatiopryna

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

Cyklofosfamid

Zgodnie z informacją przedstawioną przez firmę Baxter Polska Sp. z o.o. – podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Endoxan, drażetki, 50 mg, Endoxan nie został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu sarkoidoza na terenie żadnego z krajów członkowskich Unii Europejskiej ani państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA).

Trexan

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego (Orion Corporation) – Orion Pharma Poland Sp. z o.o. – dla produktów leczniczych **Trexan 2,5 mg** oraz **10 mg**, poinformował, że wskazanie sarkoidoza nie jest zarejestrowane w żadnym z krajów dla produktów leczniczych będących równoważnymi dla produktów Trexan 2,5 mg lub 10 mg, tabletki (w tym opakowania 100 tabletek) zarejestrowanych w Polsce. Ponadto, firma nie dysponuje danymi, które potwierdzałyby, że którekolwiek państwo refunduje w/w produkty lecznicze w rozważanym wskazaniu.

Źródło: opracowanie na podst. AOTM 2013 [1].

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia analizy klinicznej

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

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

z datą odcięcia 3 grudnia 2013 r. dla baz Medline Embase oraz Cochrane. W rozdziale „9. Załączniki” znajdują się szczegółowe strategie wyszukiwania zaimplementowane przez analityków w celu przeszukania powyższych baz danych. Aktualizację wyników przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 4 listopada 2014 roku. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu. Proces selekcji doniesień naukowych dokonało 2 analityków.

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

- **Populacja** – pacjenci z ziarniniakowymi chorobami płuc, w tym sarkoidoza
- **Interwencja** – azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat,
- **Komparatory** – nie ograniczono,
- **Punkty końcowe** – nie ograniczono,
- **Inne** – artykuły w języku polskim, angielskim lub niemieckim.

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

Spośród 671 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów i usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Po analizie pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono 4 publikacje. Wykluczenie publikacji miało miejsce zwykle z powodu niewłaściwego wskazania.

6.2. Wyniki analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono opis badań włączonych do analizy klinicznej na podstawie analizy pełnych tekstów. Opisano 4 publikacje (*Pagnoux 2008, Ribí 2008, Metzler 2007, Paramothayan 2006*).

Pagnoux 2008

Cel

Porównanie azatiopryny i metotreksatu w odniesieniu do podtrzymania remisji ziarniniaka Wegenera (WG) i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych. Obecnie standardem terapii, której celem jest indukcja remisji WG i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych są kortykosteroidy i cyklofosfamid. Z kolei w celu podtrzymania remisji WG stosuje się mniej toksyczne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna i metotreksat.

Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Pacjentów z WG i mikroskopowym zapaleniem po uzyskanej remisji cyklofosfamidem (dożylnie) i kortykosteroidami losowo przydzielano do grupy przyjmującej azatioprynę (w dawce 2,0 mg / kg mc. / dzień) lub metotreksat (w dawce 0,3 mg / kg mc. / tydzień, stopniowo zwiększanej do 25 mg / tydzień). Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy.

Pierwszorzędowe punkty końcowe to: działania niepożądane wymagające przerwania leczenia lub powodujące zgon. Drugorzędowe punkty końcowe to: ciężkie działania niepożądane oraz nawroty choroby.

W badaniu testowano hipotezę, że metotreksat będzie mniej toksyczny niż azatiopryna.

Wyniki

Do badania włączono 159 chorych, spośród nich u 126 (79%) obserwowano remisję. Do każdej z dwóch analizowanych grup przydzielono po 63 pacjentów. Średni czas trwania leczenia wyniósł 29 ± 13 miesięcy.

Działania niepożądane (DN) wystąpiły u 29 pacjentów leczonych azatiopryną i 35 metotreksatem ($p=0,29$); DN w stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały u 5 chorych w grupie azatiopryny i 11 pacjentów w grupie metotreksatu ($p=0,11$).

Pierwszorządowy punkt końcowy (DN wymagające przerwania leczenia) osiągnięto u 7 chorych otrzymujących azatioprynę w porównaniu z 12 pacjentami z grupy metotreksatu [HR= 1,65 (95%CI: 0,65; 4,18, $p=0,29$)]. Wystąpił jeden przypadek zgonu w grupie leczonych metotreksatem. Dwudziestu trzech pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę i 21 pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat miało nawrót choroby ($p=0,71$) – 73% spośród tych pacjentów miało nawrót choroby po odstawieniu badanego leku.

Tabela 19. Działania niepożądane (DN) obserwowane po wszczęciu terapii podtrzymującej azatiopryną i metotreksatem u pacjentów z ziarniniakiem Wegenera i mikroskopowymi zapaleniami wielonaczyniowymi

DN	Wszyscy pacjenci (N = 126)	Grupa przyjmująca azatioprynę (N = 63)	Grupa przyjmująca methotrexat (N = 63)	P Value
Liczba pacjentów (%)				
Wysypka skórna				
Dowolna postać	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1,00
Ciężka postać	0	0	0	
Anemia				
Dowolna postać	4 (3)	2 (3)	2 (3)	1,00
Ciężka postać	1 (1)	0	1 (2)	1,00
Limfopenia				
Dowolna postać	24 (19)	10 (16)	14 (22)	0,36
Ciężka postać	4 (3)	1 (2)	3 (5)	0,62
Neutropenia				
Dowolna postać	5 (4)	2 (3)	3 (5)	1,00
Ciężka postać	3 (2)	0	3 (5)	0,24
Trombopenia				
Dowolna postać	4 (3)	1 (2)	3 (5)	0,62
Ciężka postać	1 (1)	0	1 (2)	1,00
Toksyczność śluzówki				
Dowolna postać	7 (6)	0	7 (11)	0,01
Ciężka postać	4 (3)	0	4 (6)	0,12
DN przewodu pokarmowego				
Dowolna postać	19 (15)	8 (13)	11 (18)	0,46
Ciężka postać	0	0	0	
Uszkodzenie wątroby				
Dowolna postać	8 (6)	4 (6)	4 (6)	1,00
Ciężka postać	6 (5)	4 (6)	2 (3)	0,68
Infekcje				
Dowolna postać	27 (21)	12 (19)	15 (24)	0,51

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

DN	Wszyscy pacjenci (N = 126)	Grupa przyjmująca azatioprynę (N = 63)	Grupa przyjmująca methotrexat (N = 63)	P Value
Ciężka postać	6 (5)	1 (2)	5 (8)	0,21
Łączna liczba infekcji	46	19	25	
DN układu oddechowego				
Dowolna postać	4 (3)	1 (2)	3 (5)	0,62
Ciężka postać	2 (2)	0	2 (3)	0,50
Złamania kości				
Dowolna postać	4 (3)	1 (2)	3 (5)	0,62
Ciężka postać	0	0	0	
Zapalenie pęcherza				
Dowolna postać	0	0	0	
Ciężka postać	0	0	0	
Psychiatryczne DN				
Dowolna postać	3 (2)	1 (2)	2 (3)	1,00
Ciężka postać	0	0	0	
Nowotwór	3 (2)	2 (3)	1 (2)	1,00
Zdarzenia żylnozakrzepowe	3 (2)	1 (2)	2 (3)	1,00
Zgon związany z podawanym lekiem	1 (1)	0	1 (2)	1,00
Jakiegokolwiek DN				
Dowolna postać	64 (51)	29 (46)	35 (56)	0,29
Ciężka postać	16 (13)	5 (8)	11 (18)	0,11
Wymagające wycofania z badania lub powodujące zgon	19 (15)	7 (11)	12 (19)	0,21

Tabela 20. Badania z udziałem pacjentów z obecnością ANCA w przebiegu zapalenia naczyń, którzy w ramach terapii indukcyjnej przyjmowali kortykosteroidy i cyklofosfamid (CYC)

Badanie	Pacjenci		Terapia podtrzymująca	Okres obserwacji	Przeżycie bez nawrotów	Nawroty	Toksyczność
	N	Diagnoza					
WEGENT Nr badania: NCT00349674	126	Nowo zdiagnozowany ogólnoustrojowy ziarniniak Wegener lub mikroskopowe zapalenie naczyń z FFS \geq 1	AZA vs. MTX przez 12 mies.	37,3 \pm 14,3 mies.	18 mies.: AZA 88,9% vs. MTX 90,5%	18 mies.: AZA 17,8% vs. MTX 13,7%	Stopień 3/4: AZA 7,9% vs. MTX 17,4%
					36 mies.: AZA 64,1% vs. MTX 69,0%	36 mies.: AZA 50,1% vs. MTX 46,7%	Wymagające odstawienia leku: AZA 11,1% vs. MTX 19,0%
CYCAZAREM	144	Nowo zdiagnozowany ziarniniak Wegener, mikroskopowe zapalenie naczyń lub zapalenie naczyń ograniczone do	Kontynuacja doustnie CYC vs. AZA	18 mies. dla wszystkich pacjentów	18 mies.: AZA 84,5% vs. CYC 86,3%	18 mies.: AZA 15,5% vs. CYC 13,7%	Stopień 1/2: AZA 41% vs. CYC 44% Stopień 3/4: AZA 11% vs.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Badanie	Pacjenci		Terapia podtrzymująca	Okres obserwacji	Przeżycie bez nawrotów	Nawroty	Toksyczność
	N	Diagnoza					
		nerek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek.					CYC 10%
WGET Nr badania: NCT00005007	180	Nowo zdiagnozowany lub nawracający ziarniniak Wegenera: ograniczony (n= 52) lub ciężki (n= 118) z BVAS \geq 3.	MTX lub AZA (gdy poziom kreatyniny w surowicy $>2\text{mg/dl}$ [177 mol/L]) w monoterapii lub w połączeniu z ETN	27 mies.	-	27 mies.: MTX lub AZA 32,8% vs. MTX lub AZA +ETN 30,6%	Stopień 3/4 lub zgon: MTX lub AZA 57,1% vs. MTX lub AZA + ETN 56,2%
Langford et al.	42	Nowo zdiagnozowany lub nawracający ziarniniak Wegenera.	MTX przez >2 lata	3 (zakres: 1-12) mies. indukcja + 32 mies. (zakres: 5-71) utrzymanie	-	16 mies. 16%; 32 mies. 52%	Wymagające odstawienia leku: 5%
Sanders et al.	136	Nowo zdiagnozowany ogólnoustrojowy ziarniniak Wegener lub mikroskopowe zapalenie naczyń	Kontynuacja doustnie CYC vs. AZA (18-24 mies.)	Do 5 lat u niektórych pacjentów	18 mies.: AZA 89,6% vs. CYC 88,1%	-	-
					5 rok: AZA 42,3% vs. CYC 57,4%	-	-

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; **FFS** – (ang. five-factor score) 5-punktowa skala oceny; **ETN** – etanercept.

Wnioski

Uzyskane wyniki nie potwierdzają hipotezy, że metotreksat jest bezpieczniejszy niż azatiopryna. Oba leki wydają się wykazywać podobną skuteczności w utrzymywaniu remisji ziarniniaka Wegenera i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych po początkowo uzyskanej remisji kortykosteroidami i cyklofosfamidem.

Ribi 2008

Cel: ocena skuteczność kortykosteroidów (corticosteroids, CS) w monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zespołem Churga-Strauss (Churg-Strauss syndrome, CSS) bez negatywnego czynnika rokowniczego, określonego przez FFS oraz ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnie azatiopryny (AZA) w porównaniu z dożylnym wlewem cyklofosfamidu (CYC) jako leczenie uzupełniające w przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia lub nawrotu po immunosupresji.

Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia.

Badaniem objęto 72 pacjentów z nowo rozpoznany CSS (FFS= 0), leczonych CS w monoterapii. W przypadku niepowodzenia leczenia lub nawrotu choroby, pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej przez okres 6 miesięcy AZA (postać doustna) lub do grupy otrzymującej 6 wlewów z CYC. Analizy przeprowadzono zgodnie ze strategią Intent-To-Treat.

Wyniki

Okres obserwacji wyniósł $SD = 56,2 \pm 31,7$ miesięcy

Spośród 72 badanych pacjentów, u 93% osiągnięto remisję po terapii CS w monoterapii, u 35% nastąpił nawrót, głównie w pierwszym roku leczenia.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Spośród 19 pacjentów randomizowanych do dodatkowej immunosupresji z powodu niepowodzenia leczenia lub nawrotu choroby, u 5 z 10 leczonych AZA oraz u 7 z 9 leczonych CYC osiągnięto remisję, jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie.

Wskaźniki przeżycia badanej populacji w 1 i 5 roku trwania terapii wyniosły odpowiednio 100% i 97%.

Wnioski

Po terapii pierwszego rzutu (monoterapia CS) remisję osiągnięto u większości pacjentów, jednakże nawroty były powszechne, jedna trzecia z nich wymagała zastosowania dodatkowej terapii immunosupresyjnej. CYC lub AZA okazały się dość skuteczne w leczeniu opornej postaci lub nawrotów CSS.

Metzler 2007

Cel: ocena skuteczności metotreksatu (MTX) i leflunomidu (LEF) w utrzymaniu remisji ziarniniaka Wegenera (WG, Wegener's granulomatosis). Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że MTX i leflunomid są skuteczne w utrzymaniu remisji ziarniniaka Wegenera, natomiast dane z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Materiał i metoda

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Pacjentów z uogólnioną postacią WG leczono doustnie LEF (30 mg / dobę) lub MTX (począwszy od dawki 7,5 mg / tydzień do 20 mg / tydzień, po 8 tygodniach). Okres obserwacji wyniósł 2 lata. W ramach indukcji pacjenci otrzymywali cyklofosfamid, po którym obserwowano remisję WG.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania nawrotów WG. Drugorzędowe punkty końcowe to: wskaźnik zakresu choroby (disease extent index – DEI), kwestionariusz oceny stopnia aktywności choroby (Birmingham Vasculitis Activity Score-Wegener's granulomatosis – BVAS-WG), kwestionariusz samooceny pacjenta nt. jakości życia (SF-36), określenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnik opadania erytrocytów (ESR, ang. erythrocyte sedimentation rate).

Wyniki

Do badania włączono 54 pacjentów, 26 do grupy LEF, 28 do grupy MTX.

W grupie przyjmującej LEF u 6 pacjentów zaobserwowano nawrót choroby po 7 (mediana) miesiącach.

W grupie przyjmującej MTX zaobserwowano 13 nawrotów, które wystąpiły w 6 miesiącu. Spośród 13 nawrotów 7 było poważnych, w tym: szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (n= 4), krwotok z płuc (n= 2), mózgowy ziarniniak (n= 1).

Zaobserwowano istotną statystycznie (IS) większą częstość występowania poważnych nawrotów w grupie przyjmującej MTX (p= 0,037), które doprowadziły do przedwczesnego zakończenia badania. W grupie przyjmującej LEF 4 pacjentów wycofano z powodu: nadciśnienia (n= 2), neuropatii obwodowej (n= 1) i leukopenii (n= 1).

Tabela 21. Wyniki badania – działania niepożądane, wycofania z badania, infekcje oraz poważne nawroty obserwowane podczas leczenia WG metotreksatem lub leflunomidem

Punkty końcowe	Leflunomid (LEF)	Metotreksat (MTX)
Działania niepożądane ogółem	34	n= 17
Ciężkie działania niepożądane / wycofanie	n= 2 (nadciśnienie) n= 1 (neuropatia obwodowa) n= 1 (leukopenia) n= 1 (brak przestrzegania protokołu)	n= 0
Infekcje	n= 13	n= 12
Nawroty WG	n= 1 (ziarniniak płuc)	Z zajęciem nerek n= 4 (u 3/4 obniżenie funkcji nerek) Krwotok płucny n= 2 Ziarniniak olbrzymiokomórkowy n= 1

Wnioski

LEF w dawce 30 mg / dzień, wydaje się być skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotów WG, jednakże wiąże się to ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Istnieje potrzeba przeprowadzania dalszych badań z udziałem większej liczby pacjentów oraz schematów zawierających niższe dawki LEF.

Paramothayan 2006

Cel: ocena skuteczności leków immunosupresyjnych oraz cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc.

Materiał i metoda

Do przeglądu włączano jakiegokolwiek z następujących leków podawanych doustnie lub pozajelitowo: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, hydroksychlorochina, chlorambucyl, cyklofosfamid i pentoksyfilina oraz leki anty TNF alfa i talidomid. Do grupy kontrolnej włączano placebo / brak leczenia lub leczenie kortykosteroidami.

Wśród ocenianych punktów końcowych były: pomiar czynności płuc, zmiany w RTG klatki piersiowej i TK wysokiej rozdzielczości (HRCT, high resolution computed tomography), wystąpienie objawów, śmiertelność, działania niepożądane leków, użycie leków steroidowych

Do kwietnia 2006 roku przeszukano następujące medyczne bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL.

Wyniki

Ostatecznie do przeglądu włączono 5 badań z randomizacją, porównujących metotreksat, chlorochinę, cyklosporynę A i pentoksyfilinę. Wyniki dotyczące czynności płuc, zmian w RTG były w dużym stopniu niejednoznaczne. Obserwowane działania niepożądane były związane z metotreksatem, cyklosporyną A, chlorochiną i pentoksyfiliną. W przypadku dwóch badań z użyciem metotreksatu i pentoksyfiliny nie było potrzeby stosowania terapii steroidami.

Wnioski

Ilości danych uzasadniających stosowanie leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc jest ograniczona. Działania niepożądane związane z niektórymi terapiami były ciężkie.

6.3. Bezpieczeństwo

Do najczęściej występujących działań niepożądanych występujących w wyniku stosowania poszczególnych substancji należą:

Tabela 22. Działania niepożądane występujące w wyniku stosowania wnioskowanych technologii wg ChPL

Substancja	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100):
Azatiopryna	-zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach, -zahamowanie czynności szpiku kostnego, -leukopenia	- małopłytkowość	- zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów, - niedokrwistość, - reakcje nadwrażliwości, - zastój żółci, - zaburzenia czynności wątroby.
Cyklofosfamid	- zahamowanie czynności szpiku kostnego, - leukopenia - neutropenia - immunosupresja - nudności, - wymioty, - łysienie, - zapalenie pęcherza, - krwinkomocz, - gorączka	- zakażenia, - gorączka neutropeniczna, - krwotoczne zapalenie pęcherza, - krew w moczu, - dreszcze, - stany astenii, - zmęczenie, - osłabienie, - złe samopoczucie, - zapalenie błony śluzowej	- zapalenie płuc, - sepsa, - trombocytopenia, - niedokrwistość, - reakcje rzekomo anafilaktyczne, - reakcje nadwrażliwości, - zaburzenia owulacji, - zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych, - anoreksja, - kardiomiopatia, - niewydolność serca, - tachykardia, - łysina, - zaburzenia spermatogenezy, - brak miesiączki,

we wskazaniami: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Substancja	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100):
			<ul style="list-style-type: none"> - zmiany w EKG, - zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory, - zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, - zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
Metotreksat	<ul style="list-style-type: none"> - obniżona odporność na zakażenia, - zapalenie gardła, - leukopenia, - zawroty głowy, ból głowy, - przy większych dawkach: występowanie afazji niedowładów lub niedowładów połowicznego i drgawek, - ból brzucha, - wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, - nudności, - zapalenie śluzówki, - niewydolność, - krwiomocz, - neuropatia, - zapalenie pochwy, - odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz 	<ul style="list-style-type: none"> - gorączka, - zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, trombocytopenia, anemia) - jadłowstręt, - senność, - nieostre widzenia, - zapalenie naczyń, - mogą występować krwawienia w różnych okolicach ciała, - przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (zgłaszano również ostry obrzęk płuc), - nudności, - wymioty, - zapalenie jamy ustnej, - biegunka, - znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, - bóle stawów, - krwotok skóry, - wybroczyny, - telangiektazje, - trądzik, - mocznica, - zapalenie pęcherza moczowego, - dreszcze, - uczucie zmęczenia, - złe samopoczucie, - znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych 	<ul style="list-style-type: none"> - półpasiec, - zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i>, - trombocytopenia, - pancytopenia, - agranulocytoza, - - hipogammaglobulinemia, - depresja, - splątanie, - zmiany nastroju, - zaburzenia funkcji poznawczych, - zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, - podrażnienie oczu, - wysięk osierdziowy, - krwawienie z nosa, - zwłóknienie płuc, - zapalenie płuc, - zapalenie pęcherzyków płucnych, - astma oskrzelowa, - wysięk opłucnowy, - świąt, - pokrzywka, - utrata włosów , - utrata libido/impotencja, - owrzodzenia pochwy

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

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

Problem zdrowotny

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: ziarniakowość z zapaleniem naczyń (Wegenera), zespół Churga i Strauss, histiocytoza z komórek Langerhansa.

Oceniane technologie medyczne

W Polsce w rozpatrywanym wskazaniu pozarejestacyjnym refundowanych jest 10 produktów leczniczych zawierających substancje czynne azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat stosowanych we wskazaniu sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Azatiopryna		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826
Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990144211
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810
Cyklofosfamid		
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814
Metotreksat		
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj. po 100 szt.)	5909990730346

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Wnioskodawany produkt leczniczy *Metotab*, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991064228, *Metotab*, tabl., 7,5 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909991064266, *Metotab*, tabl., 10 mg 100 tabl., kod EAN: 5909991064303, jest zarejestrowany: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydanie decyzji”, natomiast nie jest obecnie finansowany w leczeniu wskazań poza rejestracyjnych tj. sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Alternatywne technologie medyczne

Za lek pierwszego wyboru w ziarniniakowych chorobach płuc uważa się 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.

Wyniki analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 4 publikacje (*Pagnoux 2008*, *Ribi 2008*, *Metzler 2007*, *Paramothayan 2006*).

Pagnoux 2008

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Cel: porównanie azatiopryny i metotreksatu w odniesieniu do podtrzymania remisji ziarniniaka Wegenera (WG) i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych. Obecnie standardem terapii, której celem jest indukcja remisji WG i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych są kortykosteroidy i cyklofosfamid. Z kolei w celu podtrzymania remisji WG stosuje się mniej toksyczne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna i metotreksat.

Wyniki: do badania włączono 159 chorych, spośród nich u 126 (79%) obserwowano remisję. Do każdej z dwóch analizowanych grup przydzielono po 63 pacjentów. Średni czas trwania leczenia wyniósł 29 ± 13 miesięcy.

Działania niepożądane (DN) wystąpiły u 29 pacjentów leczonych azatiopryną i 35 metotreksatem ($p=0,29$); DN w stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały u 5 chorych w grupie azatiopryny i 11 pacjentów w grupie metotreksatu ($p=0,11$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (DN wymagające przerwania leczenia) osiągnięto u 7 chorych otrzymujących azatioprynę w porównaniu z 12 pacjentami z grupy metotreksatu [HR= 1,65 (95%CI: 0,65; 4,18, $p=0,29$)]. Wystąpił jeden przypadek zgonu w grupie leczonych metotreksatem. Dwudziestu trzech pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę i 21 pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat miało nawrót choroby ($p=0,71$) – 73% spośród tych pacjentów miało nawrót choroby po odstawieniu badanego leku.

Wnioski: uzyskane wyniki nie potwierdzają hipotezy, że metotreksat jest bezpieczniejszy niż azatiopryna. Oba leki wydają się wykazywać podobną skuteczności w utrzymywaniu remisji ziarniniaka Wegenera i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych po początkowo uzyskanej remisji kortykosteroidami i cyklofosfamidem.

Ribi 2008

Cel: ocena skuteczność kortykosteroidów (corticosteroids, CS) w monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zespołem Churga-Strauss (Churg-Strauss syndrome, CSS) bez negatywnego czynnika rokowniczego, określonego przez FFS oraz ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnie azatiopryny (AZA) w porównaniu z dożylnym wlewem cyklofosfamidu (CYC) jako leczenie uzupełniające w przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia lub nawrotu po immunosupresji.

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia.

Wyniki: okres obserwacji wyniósł $SD= 56,2 \pm 31,7$ miesięcy. Spośród 72 badanych pacjentów, u 93% osiągnięto remisję po terapii CS w monoterapii, u 35% nastąpił nawrót, głównie w pierwszym roku leczenia. Spośród 19 pacjentów randomizowanych do dodatkowej immunosupresji z powodu niepowodzenia leczenia lub nawrotu choroby, u 5 z 10 leczonych AZA oraz u 7 z 9 leczonych CYC osiągnięto remisję, jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie. Wskaźniki przeżycia badanej populacji w 1 i 5 roku trwania terapii wyniosły odpowiednio 100% i 97%.

Wnioski: po terapii pierwszego rzutu (monoterapia CS) remisję osiągnięto u większości pacjentów, jednakże nawroty były powszechne, jedna trzecia z nich wymagała zastosowania dodatkowej terapii immunosupresyjnej. CYC lub AZA okazały się dość skuteczne w leczeniu opornej postaci lub nawrotów CSS.

Metzler 2007

Cel: ocena skuteczności metotreksatu (MTX) i leflunomidu (LEF) w utrzymaniu remisji ziarniniaka Wegenera (WG, Wegener's granulomatosis). Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że MTX i leflunomid są skuteczne w utrzymaniu remisji WG, natomiast dane z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Wyniki: do badania włączono 54 pacjentów, 26 do grupy LEF, 28 do grupy MTX. W grupie przyjmującej LEF u 6 pacjentów zaobserwowano nawrót choroby po 7 (mediana) miesiącach. W grupie przyjmującej MTX zaobserwowano 13 nawrotów, które wystąpiły w 6 miesiącu. Spośród 13 nawrotów 7 było poważnych, w tym: szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (n= 4), krwotok z płuc (n= 2), mózgowy ziarniniak (n= 1). Zaobserwowano istotną statystycznie (IS) większą częstość występowania poważnych nawrotów w grupie przyjmującej MTX (p= 0,037), które doprowadziły do przedwczesnego zakończenia badania. W grupie przyjmującej LEF 4 pacjentów wycofano z powodu: nadciśnienia (n= 2), neuropatii obwodowej (n= 1) i leukopenii (n= 1).

Wnioski: LEF w dawce 30 mg / dzień, wydaje się być skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotów WG, jednakże wiąże się to ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Paramothayan 2006

Cel: ocena skuteczności leków immunosupresyjnych oraz cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc.

Do przeglądu włączano jakiegokolwiek z następujących leków podawanych doustnie lub pozajelitowo: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, hydroksychlorochina, chlorambucyl, cyklofosfamid i pentoksyfilina oraz leki anty TNF alfa i talidomid. Do grupy kontrolnej włączano placebo / brak leczenia lub leczenie kortykosteroidami. Do kwietnia 2006 roku przeszukano następujące medyczne bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL.

Wyniki: ostatecznie do przeglądu włączono 5 badań z randomizacją, porównujących metotreksat, chlorochinę, cyklosporynę A i pentoksyfilinę. Wyniki dotyczące czynności płuc, zmian w RTG były w dużym stopniu niejednoznaczne. Obserwowane działania niepożądane były związane z metotreksatem, cyklosporyną A, chlorochiną i pentoksyfiliną. W przypadku dwóch badań z użyciem metotreksatu i pentoksyfiliny nie było potrzeby stosowania terapii steroidami.

Wnioski: ilości danych uzasadniających stosowanie leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc jest ograniczona. Działania niepożądane związane z niektórymi terapiami były ciężkie.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rozpatrywanych substancji czynnych w rozważanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders 2013

Wskazaniem do stosowania metotreksatu w sarkoidozie jest: w II linii leczenia - w przypadkach opornych na leczenie steroidami, w przypadkach występowania działań niepożądanych (DN) zazwyczaj powiązanych ze stosowaniem steroidów, czy jako lek oszczędzający steroidy; w I linii leczenia - w połączeniu ze steroidami lub w wyjątkowych sytuacjach jako monoterapia.

Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej PAN 2011

Azatioprynę można stosować sporadycznie w leczeniu zewnątrzpo pochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP).

Cyklofosfamid stanowi uzupełnienie dla leczenia glikokortykosteroidami w leczeniu sarkoidozy, a także ziarniaków *Wegenera*.

Metotreksat wraz z glikokortykosteroidami stosowany jest w leczeniu sarkoidozy i ziarniaków *Wegenera*. Ponadto metotreksat stosuje się w leczeniu płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa i w profilaktyce histiocytozy.

University Hospital Virgen del Rocío, Hiszpania 2011

U pacjentów z przewlekłą sarkoidozą płucną, u których leczenie kortykosteroidami jest niewystarczające lub niezalecane, wskazane jest stosowanie leczenia metotreksatem lub azatiopryną. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie wątroby, krwi oraz testy kreatyniny. Cyklofosfamid można stosować w leczeniu sarkoidozy płucnej, jednak ze względu na występowanie DN nie jest on powszechnie stosowany.

University of Cincinnati Medical Center, Cleveland Clinic Foundation, Medical University of South Carolina 2011

Przegląd zaleca stosowanie azatiopryny i metotreksatu w leczeniu sarkoidozy płucnej w przypadkach opornych na leczenie steroidami.

Foundation for Sarcoidosis Research 2010

Metotreksat jest najpowszechniej stosowanym lekiem oszczędzającym steroidy w terapii sarkoidozy, azatiopryna wykazała porównywalną skuteczność, jednak istnieje zbyt mało badań by potwierdzić tę tezę.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Cyklofosfamid ze względu na swoją toksyczność powinien być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia azatiopryną i metotreksatem przy zaawansowanej chorobie.

British Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Irish Thoracic Society 2008

Azatiopryna – przypadki skuteczności leczenia limfocytnego śródmiąższowego zapalenia płuc za pomocą azatiopryny są bardzo rzadkie. Dowody naukowe oparte o badanie serii przypadków wskazują na skuteczność azatiopryny, jednak często bardzo ograniczoną w leczeniu sarkoidozy.

Metotreksat – u chorych na limfocytny śródmiąższowy zapalenie płuc w sporadycznych przypadkach odnotowywano odpowiedź na leczenie metotreksatem. Leki immunosupresyjne lub przeciwzapalne w leczeniu sarkoidozy powinny być stosowane w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów lub występowaniem za ich sprawą DN. Metotreksat w takim przypadku powinien być lekiem pierwszego wyboru.

Cyklofosfamid – w nielicznych przypadkach limfocytnego śródmiąższowego zapalenia płuc stosuje się cyklofosfamid, jako uzupełnienie leczenia kortykosteroidami. Cyklofosfamid okazywał się skuteczny w pojedynczych przypadkach leczenia sarkoidozy przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki steroidów. Zaleca się stosowanie cyklofosfamidu jako I linia leczenia ziarniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera).

McGill University Health Centre, Montreal, Northwestern University USA 2008

Leczeniem z wyboru ziarniaków *Wegenera* terapią standardową w przypadku indukcji remisji jest terapia skojarzona kortykosteroidów z przyjmowanym doustnie cyklofosfamidem (1-2 mg/kg/dobę). Jednak dane naukowe jasno wskazują na wzrost złośliwości przy ziarniakach *Wegenera*, co przekłada się na potrzebę znalezienia odpowiedniej, mniej toksycznej alternatywy. Zarówno metotreksat i azatiopryna stosowane są jako leki oszczędzające steroidy w terapii ziarniaka *Wegenera*

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Współczesne poglądy na leczenie sarkoidozy, 2000

Terapia metotreksatem i azatiopryną stanowi preferowane leczenie w przypadku nieskuteczności i nietolerancji sterydów. Można je zastosować pojedynczo lub w połączeniu ze sterydem, obniżając przy tym dawkę sterydu. Znacznie rzadziej w leczeniu sarkoidozy stosowany jest cyklofosfamid.

American Thoracic Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, European Respiratory Society 1999

Leczenie sarkoidozy za pomocą leków cytotoksycznych jest skuteczne u wyselekcjonowanych pacjentów. Brak jest jednak dowodów naukowych wskazujących w jakich sytuacjach zalecane jest ich stosowanie. Preferowanymi cytotoksykami są metotreksat i azatiopryna, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie w przypadku wystąpienia oporności.

8. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: 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-434-25/2013. AOTM 2013.
2. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736±755.
3. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 735±737.
4. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149.
5. Bernatsky, et al. Malignancies and Cyclophosphamide Exposure in Wegener's Granulomatosis. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35:11-13 <http://www.jrheum.org/content/35/1/11.citation> (dostęp w dniu 13.12.2013)
6. Bręborowicz A et al. Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Choroby śródmiąższowe. PAN 2011. <http://www.kompat.pan.pl/index.php/wytyczne-i-opinie-komitetu/119-stanowisko-komisji-chorob-ukadu-oddechowego-komitetu-patofizjologii-klinicznej-pan-choroby-rodmieszowe> (dostęp w dniu 13.12.2013)
7. British Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(5):1-58 http://thorax.bmj.com/content/63/Suppl_5/v1.long (dostęp w dniu 13.12.2013)
8. Charakterystyka Produktu leczniczego azathioprinum.
9. Charakterystyka Produktu leczniczego cyklofosfamid.
10. Charakterystyka Produktu leczniczego metotrexat.
11. Foundation for Sarcoidosis. Sarcoidosis Treatment Guidelines 2010. <http://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/2013/03/FSR-Physicians-Protocol1.pdf> (dostęp w dniu 13.12.2013)
12. Jara-Palomares L, Caballero-Eraso C, Díaz-Baquero A, Rodríguez-Portal JA. Updated Guidelines for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. University Hospital Virgen del Rocío, Spain. Sarcoidosis Diagnosis and Management. Wydaw. InTech 2011. <http://www.intechopen.com/download/get/type/pdfs/id/22114> (dostęp w dniu 13.12.2013)
13. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
14. Johanna P et al.. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. World Association of Sarcoidosis 2013. <http://www.medicine.nevada.edu/residency/lasvegas/internalmed/documents/2013CremersetalMTXrecommendations.pdf> (dostęp w dniu 13.12.2013).
15. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide- induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463-9.
16. Metzler C, et.al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007; 46: 1087-1091.
17. Pagnoux CH, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
18. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis (Review). *Cochrane Collaboration* 2006.
19. Ribi C. Treatment of Churg-Strauss Syndrome Without Poor-Prognosis Factors. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58(2):586-594
20. Robert P. Baughman, Daniel A. Culver, Marc A. Judson. Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183: 573-581. <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201006-0865CI> (dostęp w dniu 13.12.2013).
21. Sanders JS, Slot MC, Stegeman CA. Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:2072-3.
22. Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. *Medycyna Praktyczna*.

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

23. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2013.12.03, aktualizacja wyników 04.11.2014 r.)

#33	Add	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")))	272
#32	Add	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 (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract])))	9
#31	Add	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 (((systematic[Title/Abstract] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])))	16
#30	Add	Search (((((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")))	1970373
#29	Add	Search (((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))	1928476
#28	Add	Search (study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])	7255034
#27	Add	Search (control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])	3517222
#26	Add	Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")	519734
#25	Add	Search (("Meta-Analysis" [Publication Type] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]))	63776
#24	Add	Search ((systematic[Title/Abstract] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))	68522
#23	Add	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	3446

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

	cyclophospha*[Title/Abstract]) OR methotre*[Title/Abstract])	
#22	Add Search (((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR "Methotrexate"[Mesh]) OR "Azathioprine"[Mesh]) OR Azathiop*[Title/Abstract]) OR cyclophospha*[Title/Abstract]) OR methotre*[Title/Abstract]	109471
#21	Add Search methotre*[Title/Abstract]	30520
#20	Add Search cyclophospha*[Title/Abstract]	38733
#19	Add Search Azathiop*[Title/Abstract]	12331
#18	Add Search "Azathioprine"[Mesh]	12868
#16	Add Search "Methotrexate"[Mesh]	30951
#13	Add Search "Cyclophosphamide"[Mesh]	45883
#10	Add 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]	327318
#9	Add 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])	305621
#8	Add Search "Wegener Granulomatosis"[Mesh]	5678
#6	Add Search "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh]	2430
#4	Add Search "Granuloma"[Mesh]	30627

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2013.12.03, aktualizacja wyników 04.11.2014 r.)

	Searches	Results
▲		
1	exp granuloma/	13978
2	exp sarcoidosis/	17992
3	exp Wegener granulomatosis/	8178
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.	120382
5	1 or 2 or 3 or 4	142029
6	exp cyclophosphamide/	129363
7	exp methotrexate/	102934
8	exp azathioprine/	59207
9	"Azathiop*" .ti,ab,kw.	14769
10	"cyclophospha*" .ti,ab,kw.	39834
11	"methotre*" .ti,ab,kw.	34313
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	241207
13	5 and 12	7774
14	limit 13 to randomized controlled trial	134
15	limit 13 to meta analysis	55
16	limit 13 to "systematic review"	89

we wskazaniu: sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2013.12.03, aktualizacja wyników 04.11.2014 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Granuloma] explode all trees	67
#2	MeSH descriptor: [Sarcoidosis] explode all trees	118
#3	MeSH descriptor: [Wegener Granulomatosis] 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)	3553
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3603
#6	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	3784
#7	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	2689
#8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1024
#9	Azathiop*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1828
#10	Cyclophospha*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6441
#11	Methotre*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4583
#12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	11110
#13	#5 and #12	96