



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cyclophosphamidum
we wskazaniu:
amyloidoza

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

Raport nr: OT.4321.5.2019

(Aneks do raportu nr: BOR.434.3.2016)

Data ukończenia: 6 lutego 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Amyloidoza	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	11
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.3.2016 z 21 marca 2016 r. (będącego aktualizacją raportu AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 23 marca 2016 r. (zlecenie 078/2016 w BIP Agencji) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej cyklofosfamid we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: amyloidoza.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu BOR.434.3.2016 w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28.01.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z marca 2016 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych po 1 marca 2016 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Amyloidoza:

- Polska Sieć Amyloidozy (PSA), <https://amyloidoza.edu.pl/>
- International Society of Amyloidosis (ISA), <https://www.isaamyloidosis.org/>
- Amyloidosis Research Consortium (ARCI), <https://www.arci.org/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>
- International Myeloma Working Group (IMWG), <http://imwg.myeloma.org/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <http://www.ptkardio.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>
- International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP), <https://www.iscpcardio.org/guidelines/>
- Termedia, <https://www.termedia.pl/>
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych:
 - wyszukiwanie w języku polskim:
 - amyloidoza/amyloid/skrobiawica/dyskrazja plazmocytowa
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus
 - wyszukiwanie w języku angielskim
 - amyloidosis/amyloid/plasma cell dyscrasias/plasmacytic dyscrasias
 - european/international/world
 - guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących amyloidozy odnaleziono dwie wytyczne: zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2017) oraz zalecenia European Myeloma Network (EMN 2018). Odnalezione wytyczne dotyczyły pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL). Zgodnie z zaleceniami PGSz 2017 i EMN 2018 cyklofosfamid wchodzi w skład standardowej terapii skojarzonej stosowanej u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT): CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Wytyczne PGSz 2017 wymieniają także inne schematy zawierające cyklofosfamid: TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon) oraz CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon). Ponadto zgodnie z wytycznymi EMN 2018 indukcję przy pomocy schematu CyBorD można rozważyć u pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznych, kwalifikujących się do auto-HSCT, w przypadku gdy naciekanie szpiku kostnego wynosi >10%.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących amyloidozy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PGSz 2017 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2017</u></p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dotyczące innych dyskracji plazmocytoowych - pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)</u></p> <p>(...) Z uwagi na zróżnicowanie objawów klinicznych i zaawansowanie kliniczne w chwili rozpoznania, określenie standardu leczenia AL jest trudne. Podobnie jak w innych chorobach należących do dyskracji plazmocytoowych chorzy dzielą się na grupy w zależności od tego, czy są w stanie znieść leczenie chemioterapią wysokodawkowanym melfalanem (Mel) wspomaganym przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation; auto-HSCT). (...)</p> <p><u>Kwalifikacja do leczenia pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich:</u></p> <p>Rozpoznanie AL – chorzy niekwalifikowani do transplantacji: (...) CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon), (...) TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon). (...)</p> <p>(...) Skojarzenie TalDex (talidomid z deksametazonem) z cyklofosfamidem (TDC) stosowane w terapii odpornej/nawrotowej AL prowadzi do uzyskania HR [remisji hematologicznej - przyp. analityka] u 74% (w tym CR: 21%). (...)</p> <p>W ostatnich latach opublikowano wyniki dwóch badań klinicznych, w których stosowano bortezomib (Bort) w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (CyBorD). Biorąc pod uwagę skuteczność tego protokołu leczenia i brak niekorzystnego wpływu na krwiotwórcze komórki macierzyste, może on być stosowany w terapii indukującej remisję przed auto-SCT. (...)</p> <p><u>Skuteczność leczenia pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich:</u></p> <p>Standardowa chemioterapia:</p> <p>TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon): remisje hematologiczne 74%, odpowiedź narządowa 33%, całkowite przeżycie - mediana 3,4 m-ce;</p> <p>CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon): remisje hematologiczne 60%, odpowiedź narządowa 24%, całkowite przeżycie - mediana 3,1 m-ce;</p> <p>CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon): remisje hematologiczne 81%, odpowiedź narządowa – brak danych, całkowite przeżycie – 2 lata u 98% pacjentów</p> <p>(...)</p> <p>W wytycznych w części dotyczącej amyloidozy nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>EMN 2018 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z rzadkimi dyskracjami plazmocytoowymi</u></p> <p><u>Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)</u></p> <p>U pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznym, kwalifikujących się do transplantacji (stan wg Mayo Clinic 1-2, PS 0-2, wiek < 65 lat, eGFR > 50 ml/min/1,74 m², NYHA < 3, EF > 45%, sBP > 90 mm Hg, DLCO > 50%) można rozważyć indukcję przy pomocy schematu cyklofosfamid/deksametazon/bortezomid, w przypadku gdy naciekanie szpiku kostnego wynosi >10%</p> <p>U pacjentów z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (pacjenci niekwalifikujący się do transplantacji, stan wg Mayo Clinic 1-3a) schemat VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) wymieniany jest wśród standardowych schematów leczenia, jako przeznaczony dla pacjentów z delecją 1q21 lub niewydolnością nerek (1B).</p> <p>Określenie stosunku korzyści do ryzyka:</p> <p>1 – dowody silnie wskazują na przewagę korzyści nad potencjalnym ryzykiem lub na przewagę ryzyka nad potencjalnymi korzyściami.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>B – dowody pochodzące z badań randomizowanych lub obserwacyjnych z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.</p>

AL – amyloidoza łańcuchów lekkich, Bort – bortezomid, CLD – cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon, CR – remisja całkowita, CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon, Dex – deksametazon, DLCO - badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach; EF – frakcja wyrzucania lewej komory; eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego; EMN - European Myeloma Network, HR – remisja hematologiczna, Mel – melfalan; NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa, PS – stopień sprawności wg WHO; sBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; Tal – talidomid, TCD – talidomid, cyklofosfamid, deksametazon, VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Amyloidoza

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w marcu 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cyklofosfamid w leczeniu amyloidozy. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.01.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.03.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr BOR.434.3.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z amyloidozą.

Interwencja: cyklofosfamid w postaci doustnej¹.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamidu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono dwa przeglądy systematyczne: Lin 2017 i Weidner 2017. Ponadto w ramach uzupełnienia informacji zdecydowano się włączyć przegląd Merlini 2018², odnaleziony w wyniku wyszukiwania niesystematycznego.

Lin 2017

Przegląd systematyczny Lin 2017 dotyczył układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL). Wyszukiwanie w bazach Medline, Embase i Cochrane przeprowadzono w październiku 2016 r., ograniczając je do publikacji anglojęzycznych opublikowanych w okresie 10 lat poprzedzających wykonanie przeglądu. Brak szczegółowych informacji odnośnie kryteriów dotyczących rodzaju włączanych dowodów naukowych. Podano jedynie, że nie włączano publikacji opartych na dowodach niskiej jakości, np. tylko opisach przypadków. Ostatecznie do przeglądu włączono 65 publikacji, z czego 7 publikacji dotyczyło zastosowania schematów leczenia zawierających cyklofosfamid u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie amyloidozą AL lub w populacji mieszanej (tj. pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci z nawrotową lub oporna amyloidoza AL):

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon): Mikhael 2012 – badanie retrospektywne, Venner 2012 – badanie retrospektywne, Palladini 2005 – badanie prospektywne;

- TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon): Wechalek 2007 – badanie retrospektywne;

¹ Na wykazie leków zawierających cyklofosfamid, refundowanych we wskazaniu pozarejestrycyjnym amyloidoza w ramach: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, znajduje się tylko postać doustna cyklofosfamidu (preparat Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, kod EAN 5909990240814).

² Przegląd Merlini 2018 zawiera dodatkowe informacje dotyczące cyklofosfamidu, nieuwzględnione w pozostałych włączonych przeglądach, ponadto jego wiarygodność zwiększa fakt opublikowania w czasopiśmie o wysokim Impact Factor (Nature Reviews Disease Primers: IF 16,071, <https://www.scijournal.org/impact-factor-of-Nature-Reviews-Disease-Primers.shtml>)

- CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon): Kastritis 2012 – prospektywne badanie I i II fazy, Kumar 2012 – prospektywne badanie II fazy, Palladini 2013 – prospektywne badanie jednoramienne.

1 publikacja dotyczyła zastosowania schematu leczenia zawierających cyklofosfamid u pacjentów nowo zdiagnozowanych niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych:

- CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon): Cibeira 2015 – badanie prospektywne II fazy (cyklofosfamid w postaci dożylniej, w związku z czym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawiania jego wyników).

Weidner 2017

Przegląd systematyczny Weidner 2017 dotyczył leczenia pierwotnie zlokalizowanej amyloidozy skórnej (PLCA). Wyszukiwanie w bazie PubMed ograniczono do publikacji w języku angielskim i niemieckim opublikowanych między 1 stycznia 1985 a 24 lipca 2016 roku. Do przeglądu włączono 70 publikacji, w tym przedstawiono wyniki 3 publikacji dotyczących stosowania doustnego cyklofosfamidu w PLCA: Gupta 2007 (opis przypadku), Tong 2013 (opis przypadku), Das 2003 (prospektywne badanie kliniczne).

Merlini 2018

Przegląd Merlini 2018 dotyczył układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL). W publikacji brak informacji odnośnie daty przeprowadzenia wyszukiwania publikacji źródłowych (prawdopodobnie zostało wykonane w 2018 roku, gdyż w bibliografii znajdują publikacje z 2018 r.) oraz odnośnie kryteriów dotyczących rodzaju włączanych dowodów naukowych. Spośród publikacji włączonych do przeglądu 6 publikacji dotyczyło zastosowania schematów leczenia zawierających cyklofosfamid. Populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych dotyczyły badania obejmujące następujące schematy terapeutyczne:

- CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon): Cibeira 2015 – badanie prospektywne II fazy (cyklofosfamid w postaci dożylniej, w związku z czym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawiania jego wyników);

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon): Palladini 2015 - badanie retrospektywne;

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) vs TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon): Venner 2014.

Populacji mieszanej (tj. pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci z nawrotową lub oporną amyloidozą AL) dotyczyły badania obejmujące schematy terapeutyczne:

- CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon): Kastritis 2012 – prospektywne badanie I i II fazy, Kumar 2012 – prospektywne badanie II fazy;

- BorD (bortezomib, deksametazon) vs CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon): Kastritis 2017 – badanie retrospektywne (cyklofosfamid w postaci dożylniej, w związku z czym w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawiania jego wyników).

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Weidner 2017

Zdaniem autorów przeglądu Weidner 2017 zastosowanie doustnego cyklofosfamidu w leczeniu skojarzonym z kortykosteroidami stosowanymi systemowo dało korzystne wyniki w leczeniu pierwotnie zlokalizowanej amyloidozy skórnej (PLCA, ang. primary localized cutaneous amyloidosis): odmiany liszajowatej (LA, ang. lichen amyloidosis) - Gupta 2007 (opis przypadku) i odmiany guzkowatej (NA, ang. nodular amyloidosis) - Tong 2013 (opis przypadku), a dobra odpowiedź na leczenie wykazana została w badaniu klinicznym obejmującym 36 pacjentów z PLCA (Das 2003).

Włączona do przeglądu publikacja Gupta 2007 była opisem przypadku pacjenta ze zmianami liszajowatymi w obrębie ramion i nóg. Zastosowanie doustnego cyklofosfamidu (500 mg) w skojarzeniu z dożylnym deksametazonem (100 mg przez 3 dni) skutkowało całkowitym uwolnieniem pacjenta i zredukowaniem zmian grudkowatych oraz brakiem nawrotu choroby (w okresie 30 m-cy).

W publikacji Tong 2013 przedstawiono opis przypadku pacjenta z guzkowatymi zmianami na stopach i łydkach. Zastosowanie cyklofosfamidu (brak informacji o dawce) wiązało się z wygojeniem owrzodzeń i brakiem dalszych zmian pęcherzowatych oraz ze stabilizacją istniejących zmian guzkowatych.

Prospektywne badanie kliniczne Das 2003 obejmujące 36 pacjentów z PLCA ze zmianami plamkowatymi (MA, ang. macular amyloidosis), liszajowatymi (LA) i mieszanymi (BA, ang. mixed (biphasic) amyloidosis) stosujących doustny cyklofosfamid (50 mg/dzień przez 6 m-cy) wykazało redukcję swędzenia, wielkości zmian chorobowych i przebarwień. Zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanym było łysienie rozproszone, które wystąpiło u 11% pacjentów.

Lin 2017

W przeglądzie zwrócono uwagę, że strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) bazują na strategiach stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Wynika to z założenia, że nakierowanie leczenia na populację komórek klonalnych pozwoli zredukować produkcję lekkich łańcuchów amyloidu, co z czasem pozwoli na regresję odkładania się amyloidu i odzyskanie funkcji przez zajęte narządy.

Schematy leczenia zawierające cyklofosfamid wymieniono wśród terapii przeznaczonych dla pacjentów nie kwalifikujących się do autoprzeszczepu komórek macierzystych, są to schematy: CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon), TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon), CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon). W tabeli poniżej przytoczono wyniki badań dotyczących tych schematów terapeutycznych, przedstawione w przeglądzie Lin 2017.

W przeglądzie Lin 2017 nie skomentowano odrębnie wyników uzyskanych dla schematów zawierających cyklofosfamid. Wysznuło natomiast generalną konkluzję, że terapie dostępne dla pacjentów z amyloidoza AL są ograniczone i związane z wysokim odsetkiem braku odpowiedzi lub progresji choroby. Zdaniem autorów przeglądu potrzebne są nowe terapie charakteryzujące się większą skutecznością i mniejszą toksycnością.

Tabela 2. Skuteczność schematów terapeutycznych zawierających cyklofosfamid w leczeniu układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie amyloidozą AL lub w populacji mieszanej (tj. pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci z nawrotową lub oporną amyloidozą AL) wg przeglądu Lin 2017

Badanie	Populacja, N	Odsetek pacjentów (%)							Czas leczenia (m-ce)
		HR	CR	OOR	OR sercowa	OR nerkowa	PFS	OS	
CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon)*									
Mikhael 2012	wcześniej leczeni N=7	100%	86%	-	71%	43%	-	71% pacjentów dla mediany follow-up 21 m-cy	-
Venner 2012	nawrót N=23	73,9%	21,7%	46%	11%	29%	2-letnie 41,4% pacjentów	2-letnie 97,7% pacjentów	średnio 5 cykli
Palladini 2005	nawrót/oporność na wcześniejsze leczenie N=31	48%	19%	26%	-	27%	-	71% dla mediany follow-up 32 m-ce	mediana 5,7 m-ca
TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon)**									
Wechalek 2007	nawrót/oporność na wcześniejsze leczenie N=75	74%	21%	27%	0%	23%	-	mediana od momentu rozpoczęcia terapii 41 m-cy	mediana 4 cykle
CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon)									
Kastritis 2012	całkowita N=37, w tym wcześniej leczeni n=13	67% wcześniej leczeni	8% wcześniej leczeni	42% wcześniej leczeni	5%	33%	mediana 17 m-cy wcześniej leczeni	2-letnie 41%, mediana 29 m-cy u pacjentów wcześniej leczonych	-
Kumar 2012	całkowita N=35, w tym wcześniej leczeni n=11	60%	11%	32%	23%	31%	mediana hematol.* 28,3 m-cy, mediana hematol./ narządowa 8,4 m-ce dla wcześniej leczonych	2-letnie 59% ogółem, mediana 37,8 m-cy u pacjentów wcześniej leczonych	mediana 7 cykli
Palladini 2013	nawrót N=75, oporność na wcześniejsze leczenie n=13	62%	5%	19%	0%	19%	mediana 13 m-cy	mediana 36 m-cy	mediana 4 cykle

* schemat okreśłany też skrótem CVD lub VCD;

** schemat okreśłany też skrótem CTD;

CR – całkowita odpowiedź hematologiczna; **HR** – odpowiedź hematologiczna; **m-ce** – miesiące; **OOR** – całkowita odpowiedź narządowa; **OS** – przeżycie całkowite; **PFS** – przeżycie wolne od progresji; **SCT** – przeszczepienie komórek macierzystych

Merlini 2018

Według przeglądu Merlini 2018 dotyczącego układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) stosuje się u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (auto-HSCT). Jest on preferowany u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, natomiast wykazują niską skuteczność u pacjentów z aberracją cytogenetyczną t(11;14). Ponadto zastosowanie schematu CyBorD można rozważyć w terapii indukcyjnej u pacjentów z grupy niskiego ryzyka kwalifikujących się do auto-HSCT: w przypadku gdy naciekanie szpiku kostnego wynosi >10% lub gdy pacjent odmawia transplantacji.

W tabeli poniżej przytoczono wyniki badań dotyczących schematów terapeutycznych zawierających cyklofosfamid, przedstawione w przeglądzie Lin 2017.

Tabela 3. Skuteczność schematów terapeutycznych zawierających cyklofosfamid w leczeniu układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) u pacjentów nowo zdiagnozowanych niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych wg przeglądu Merlini 2018

Badanie	Populacja, N	Mediana obserwacji (m-ce)	Odsetek pacjentów (%)					OS
			HR	CR	VGPR	OR sercowa	OR nerkowa	
CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon)*								
Palladini 2015	Niskie/umiarkowane ryzyko N=158	25 m-cy	68%	23%	26%	22%	25%	Stopień zaawansowania I: NR Stopień zaawansowania II: przeżycie 3-letnie 52% Stopień zaawansowania IIIa: przeżycie 3-letnie 55% Stopień zaawansowania IIIb: przeżycie 3-letnie 19%
	Wysokie ryzyko N=43		42%	14%	9%	4%	-	
TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon)**								
Venner 2014	N=69	26 m-cy	80%	25%	20%	15%	39%	przeżycie 12-miesięczne: 67%

* schemat określany też skrótem CVD lub VCD;

** schemat określany też skrótem CTD;

CR – całkowita odpowiedź hematologiczna; **HR** – odpowiedź hematologiczna; m-ce – miesiące; **OS** – przeżycie całkowite; **PFS** – przeżycie wolne od progresji; **SCT** – przeszczepienie komórek macierzystych; **VGPR** – bardzo dobra odpowiedź częściowa

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Weidner 2017

W prospektywnym badaniu klinicznym Das 2003 obejmujące 36 pacjentów z PLCA stosujących doustny cyklofosfamid (50 mg/dzień przez 6 m-cy) u 11% pacjentów zaobserwowano łysienie rozproszone.

Lin 2017

W badaniu Kumar 2012, obejmujących pacjentów z układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) przyjmujących schemat CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon), u 46% pacjentów odnotowano hematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia.

Merlini 2018

W przeglądzie Merlini 2018 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamidu.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Cyklofosfamid stosowany w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi w skład schematów terapeutycznych standardowo stosowanych w leczeniu układowej amyloidozы łańcuchów lekkich (AL). Ponadto w niniejszym opracowaniu przedstawiono dowody wskazujące na skuteczność cyklofosfamidu w pierwotnie zlokalizowanej amyloidozie skórnej (PLCA).

Podobnie jak w poprzedniej ocenie, podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT, dotyczących stosowania cyklofosfamidu w leczeniu amyloidozы.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Lin 2017 Lin HM, et al. Disease burden of systemic light-chain amyloidosis: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jun;33(6):1017-1031. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2017.1297930?journalCode=icmo20>
- Merlin 2018 Merlin G, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 25;4(1):38. <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0034-3>
- Weidner 2017 Weidner T, et al. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Oct;18(5):629-642. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40257-017-0278-9>

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- PGSz 2017 Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica* 2017, 48(2):55-103 <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001581417300622?token=BDDD0F4875736FB2697723926753499B415F9A782ECA56E69FF43B9DD2601EA77FCBAB53DB049B2D1642DC53895B4E03>
- EMN 2018 Gavriatopoulou M, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018 Sep;32(9):1883-1898 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30038381>

Pozostałe publikacje

- ChPL Endoxan Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 18.01.2019)
- BOR.434.3.2016 CYCLOPHOSPHAMIDUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza.. Opracowanie na potrzeby 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 odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. BOR.434.3.2016. AOTMiT, marzec 2016

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną (cyclophosphamidum) refundowane w ocenianym wskazaniu³

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))	70772
#2	("Amyloidosis"[Mesh]) OR ((amyloidosis[Title/Abstract]) OR amyloidoses[Title/Abstract])	28670
#3	(((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])	285615
#4	(((((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (("Amyloidosis"[Mesh]) OR ((amyloidosis[Title/Abstract]) OR amyloidoses[Title/Abstract]))	234
#5	(((((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (("Amyloidosis"[Mesh]) OR ((amyloidosis[Title/Abstract]) OR amyloidoses[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2016/03/01	1
#6	(((((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (("Amyloidosis"[Mesh]) OR ((amyloidosis[Title/Abstract]) OR amyloidoses[Title/Abstract]))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]))	3
#7	(((((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract]) OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (("Amyloidosis"[Mesh]) OR ((amyloidosis[Title/Abstract]) OR amyloidoses[Title/Abstract]))) AND ((((((review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND systematic*[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR "Meta Analysis"[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2016/03/01	1
#8	#5 OR #7	1

³ Refundowane we wskazaniu pozarejestracyjnym amyloidoza w ramach: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Cyklofosfamid, w tym Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, kod EAN 5909990240814, jest również refundowany w leczeniu amyloidozy w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C.13), z tym że niniejsza ocena nie dotyczy tej kategorii refundacyjnej (termin wejścia w życie decyzji dotyczącej finansowania cyklofosfamidu w ramach katalogu chemioterapii: 01.01.2019, okres obowiązywania decyzji: 3 lata).

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.123

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cyclophosphamide/	254054
#2	Cyclophosphamide.ab,kf,ti.	125437
#3	Cyclophosphamidum.ab,kf,ti.	22
#4	1 or 2 or 3	290943
#5	"systematic review".ab,kf,ti.	327809
#6	"review* ".ab,kf,ti.	4924465
#7	"systematic* ".ab,kf,ti.	996533
#8	6 and 7	468858
#9	5 or 8	468858
#10	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ti.	335022
#11	exp meta analysis/	253160
#12	9 or 10 or 11	719832
#13	exp amyloidosis/	64607
#14	amyloidosis.ab,kf,ti.	52791
#15	amyloidoses.ab,kf,ti.	2158
#16	13 or 14 or 15	78796
#17	4 and 16	1743
#18	12 and 17	34
#19	18 and 2016:2020.(sa_year).	11

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4950
#2	("cyclophosphamide"): ti,ab,kw OR ("cyclophosphamidum"): ti,ab,kw	10331
#3	#1 OR #2	10695
#4	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	122
#5	("Amyloidosis"): ti,ab,kw OR ("Amyloidoses"): ti,ab,kw	348
#6	#4 OR #5	366
#7	#3 AND #6	19
#8	Cochrane Reviews matching on #7	0