



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Chlorambucilum
we wskazaniach
innych niż określone w ChPL: 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.4321.52.2019

Data ukończenia: 17 października 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	5
4. Źródła.....	6
5. Załączniki.....	7
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	7
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	8
5.3. Diagram selekcji badań	9

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 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.434.27.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2016 z dn. 21 listopada 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną **chlorambucilum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: **amyloidoza**.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W 02-05.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polska Grupa Szpiczakowa - www.hematoonkologia.pl
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl>
- europejskie i międzynarodowe:
 - National Comprehensive Cancer Network - www.nccn.org
 - National Cancer Institute - www.cancer.gov
 - Belgian Hematology Society - www.bhs.be
 - Alberta Health Service - www.albertahealthservices.ca
 - British Society for Haematology - www.b-s-h.org.uk
 - Myeloma Foundation of Australia Inc. - Myeloma Scientific & Advisory Group - www.myeloma.org.au
 - www.pubmed.gov.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczną kliniczną odnoszącą się do leczenia amyloidozy (NCCN 2019) oraz 1 dotyczącą leczenia szpiczaka plazmocytozy (PgSZ 2019).

Wytyczne te stanowią aktualizację zaleceń opisywanych w raporcie nr BOR.434.27.2016. Żadna z tych aktualizacji nie wymienia chlorambucylu w leczeniu amyloidozy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)	
<p>NCCN 2019</p> <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy AL.</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących wytyczne wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan.</p> <p>Wytyczne wskazują brak wystarczających dowodów naukowych na wyznaczenie optymalnego schematu leczenia, dlatego też wszyscy pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych. Wymieniają następujące schematy leczenia:</p> <p><u>Schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bortezom b/cyklofosfamid/deksametazon; - bortezom b ± deksametazon; - bortezom b/melfalan/deksametazon; - deksametazon/alfa-interferon; - wysokie dawki melfalanu + przeszczep komórek macierzystych; - lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon; - lenalidomid/deksametazon; - doustny melfalan/deksametazon; - pomalidomid/deksametazon/doksycyklina; - najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).
<p>PgSZ 2018/2019</p> <p>Polska Grupa Szpiczakowa</p> <p>Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy</p> <p>Konsensus ekspercki</p>	<p>Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich.</p> <p><u>Wymienia się następujące schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - melphalan – grupa niskiego ryzyka - cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon, melfalan/deksametazon, bortezom b/melfalan/deksametazon – grupa pośredniego i wysokiego ryzyka - daratumumab, lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, ksazobmib, bendamustyna – choroba nawrotowa

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających chlorambucyl w leczeniu amyloidozy. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.08.2019 w bazach medycznych The Cochrane Library, Embase (via Ovid), Medline (via PubMed) i stanowi aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w 2016 r. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.27.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z amyloidozą

Interwencja: chlorambucyl

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: klinicznie istotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: przeglądy systematyczne badań RCT lub obserwacyjnych z metaanalizą lub bez metaanalizy, badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne analityczne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, publikowane od 2016 roku.

Kryterium wykluczenia: doniesienia naukowe publikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego/posteru/listu do redakcji.

3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu w leczeniu amyloidozy, przez wykonanie przeglądu systematycznego literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po styczniu 2016. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2018** NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines) "Systemic Light Chain Amyloidosis" Version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. (data dostępu 02.08.2019)
- PgSZ 2018/2019** Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. Acta Hematologica Polonica 49 (2018) 157–206 (data dostępu 05.08.2019)

Pozostałe publikacje

- ChPL Leukeran** Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19481> (data dostępu 16.10.2019)
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (Dz. U. MZ. 2019.50)
- Opinia RP 337/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2016 z dn. 21 listopada 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną chlorambucilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Raport BOR.434.27.2016** „Chlorambucyl w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.” Raport nr BOR.434.27.2016, Warszawa listopad 2016

5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - Chlorambucilum							
Leukeran							
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: amyloidoza							
Leukeran, tabl. powł, 2 mg	25 szt.	05909990345618	241,48	272,39	272,39	bezpłatny	0,00

Źródło: Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-08-30 (poz. 65)

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	132
#2	Amyloidos* (Word variations have been searched)	530
#3	#1 or #2	548
#4	MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees	261
#5	Chlorambuc* (Word variations have been searched)	709
#6	#4 or #5	723
#7	#3 and #6	1
#8	#3 and #6	0

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#19 and #13 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31	2
#14	Search #9 and #13	58
#13	Search #10 or #11 or #12	5057
#12	Search chlorambuc*	4975
#11	Search chlorambucil	5047
#10	Search chlorambucil[MeSH Terms]	3757
#9	Search #4 or #6 or #7 or #8	30035
#8	Search amyloidoses	30023
#7	Search amyloidos*	27890
#6	Search amyloidosis	29762
#4	Search amyloidosis[MeSH Terms]	23458

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp amyloidosis/	35086
2	"amyloidos*".af.	32613
3	#1 or #2	38217
4	chlorambucil.af.	10645
5	exp chlorambucil/	10368
6	#4 or #5	10645
7	#3 and #6	191
8	limit 7 to yr="2016 -Current"	12

5.3. Diagram selekcji badań

