



**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

Opracowanie nr: BP.4221.1.2022  
(Aneks do raportu nr: BOR.434.3.2016)

Data ukończenia: 7 stycznia 2022 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Amyloidoza .....</b>	<b>9</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	13
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	15

## 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr: OT.4321.5.2019 z 6 lutego 2019 r. (będącego aktualizacją raportu BOR.434.3.2016z 21 marca 2016 r.), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; amyloidoza.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu OT.4321.5.2019 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 6.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z lutego 2019 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych po 1 stycznia 2019 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](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.

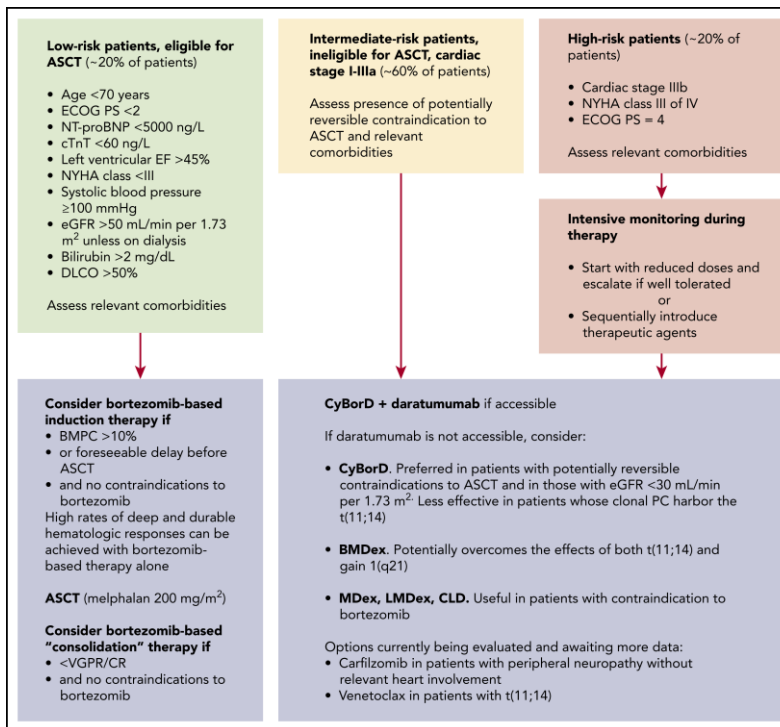
W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących amyloidozy odnaleziono wytyczne: zalecenia: Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021); European Society of Cardiology (ESC 2021); American Society of Hematology (ASH 2020). Zgodnie z zaleceniami PGSz 2021 i ASH 2020 cyklofosfamid wchodzi w skład standardowej terapii skojarzonej stosowanej u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT): CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon).

**Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących amyloidozy**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																								
PGSz 2021 (Polska)	<p data-bbox="336 107 1474 123">amiodium DF:4221.1.2022</p> <p data-bbox="336 123 1474 174"><u>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021</u></p> <p data-bbox="336 174 1474 230"><u>Zalecenia terapeutyczne dotyczące innych dyskrazji plazmocytoowych - układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL)</u></p> <p data-bbox="336 230 1474 387">(...) Najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursorów amyloidu klonalnych plazmocytoów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na stosowanych w szpiczaku plazmocytoowym. (...) W związku z wysokim ryzykiem powikłań chemioterapia amyloidozy AL powinna być prowadzona zgodnie z kwalifikacją chorego do odpowiedniej grupy ryzyka, a także, w miarę możliwości w ośrodku referencyjnym. Skuteczność leczenia należy monitorować według opracowanych kryteriów odpowiedzi hematologicznej i odpowiedzi narządowych – kardiologicznej oraz nefrologicznej (...)</p> <p data-bbox="336 387 555 416"><u>Grupa niskiego ryzyka</u></p> <p data-bbox="336 416 1474 600">Stanowi ją jedynie około 15% chorych na amyloidozę AL, u których ze względu na młodszy wiek, dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie choroby, procedura autoHSCT jest uważana za bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru. (...) W ramach procedury autoHSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii redukującej masę nowotworu z wyjątkiem chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytoów szpiku kostnego powyżej 10% przed autoHSCT, u których zaleca się leczenie indukujące w postaci 2-4 cykli chemioterapii opartej na bortezomibie (CyBorD-<b>cyklofosfamid</b>, bortezomib, deksametazon) (...)</p> <p data-bbox="336 600 592 629"><u>Grupa pośredniego ryzyka</u></p> <p data-bbox="336 629 1474 1003">Do tej najliczniejszej grupy zalicza się około 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL. Chorzy ci nie kwalifikują się do autoHSCT, ale z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań powinno się u nich prowadzić chemioterapię za pomocą standardowych schematów w pełnych dawkach. Dotychczasowym standardem terapii było leczenie oparte o schemat MDex (melfalan, deksametazon), które z reguły jest dość dobrze tolerowane oraz pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 76% pacjentów (w tym 31% CR). Nowszą i obecnie częściej zalecaną opcją terapeutyczną są schematy z bortezomibem, jednak nie powinno się stosować tego leku u chorych z polineuropatią. W największej dotychczas opublikowanej grupie 230 chorych z dotychczas nieleczoną amyloidozą AL schemat CyBorDex skutkowało uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej u 60% pacjentów (20% CR). Połączenie bortezomibu z melfalanem oraz deksametazonem (BMDex) w randomizowanym badaniu fazy III (NCT01277016) charakteryzowało się wyższym odsetkiem odpowiedzi hematologicznych w porównaniu do MDex (81% vs 57%). Biorąc pod uwagę, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury autoHSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej, nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. W związku z powyższym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest schemat CyBorDex umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek.</p> <p data-bbox="336 1003 576 1032"><u>Grupa wysokiego ryzyka</u></p> <p data-bbox="336 1032 1474 1240">Grupę tę stanowi około 15% pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL, którzy charakteryzują się zaawansowanym zajęciem serca (stadium IIIb) lub/i niewydolnością serca w stadium NYHA III-IV, co powoduje wysoką częstość ciężkich powikłań terapii i wczesnych zgonów. Leczenie powinno być oparte o schematy chemioterapii o zredukowanej intensywności z ewentualną modyfikacją dawek leków zależnie od tolerancji. Dodatkowo, u tych pacjentów bardzo istotną rolę odgrywa odpowiednie leczenie wspomagające, szczególnie kardiologiczne. W miarę możliwości należy w pierwszym rzędzie rozważyć zredukowane schematy zawierające bortezomib (CyBorDex) z uwagi na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego. Ogólnie chorzy z tej grupy charakteryzują się krótkim OS (mediana 3 – 7 miesięcy), jednak u pacjentów, którzy osiągną szybką odpowiedź hematologiczną rokowanie jest lepsze.</p> <p data-bbox="336 1240 1150 1270"><u>Zalecane schematy leczenia pierwszej linii pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL</u></p> <table border="1" data-bbox="347 1279 1474 1830"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1279 539 1406">Lek</th> <th data-bbox="539 1279 715 1406">Dawka</th> <th data-bbox="715 1279 858 1406">Droga podania</th> <th data-bbox="858 1279 1098 1406">Dni podania</th> <th data-bbox="1098 1279 1474 1406">Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="347 1406 1474 1429"><b>Intensywny CyBorD</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1429 539 1480">Bortezomib</td> <td data-bbox="539 1429 715 1480">1,3 mg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="715 1429 858 1480">s.c.</td> <td data-bbox="858 1429 1098 1480">1, 4, 8, 11</td> <td data-bbox="1098 1429 1474 1480"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1480 539 1574">Cyclofosfamid#</td> <td data-bbox="539 1480 715 1574">350 – 500 mg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="715 1480 858 1574">p.o.</td> <td data-bbox="858 1480 1098 1574">1, 8, 15</td> <td data-bbox="1098 1480 1474 1574">Cykle 21-dniowe # 250 mg/m<sup>2</sup> w przypadku eGFR &lt; 30 ml/min w pozostałych cyklach</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1574 539 1630">Deksametazon</td> <td data-bbox="539 1574 715 1630">20 mg</td> <td data-bbox="715 1574 858 1630">i.v. lub p.o.</td> <td data-bbox="858 1574 1098 1630">1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12</td> <td data-bbox="1098 1574 1474 1630"></td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="347 1630 1474 1664"><b>Pośrednio intensywny CyBorD</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1664 539 1742">Bortezomib</td> <td data-bbox="539 1664 715 1742">1,3 mg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="715 1664 858 1742">s.c.</td> <td data-bbox="858 1664 1098 1742">1, 8, 15, 22</td> <td data-bbox="1098 1664 1474 1742"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1742 539 1830">Cyclofosfamid#</td> <td data-bbox="539 1742 715 1830">350 – 500 mg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="715 1742 858 1830">p.o.</td> <td data-bbox="858 1742 1098 1830">1, 8, 15, 22</td> <td data-bbox="1098 1742 1474 1830">Cykle 35-dniowe # 250 mg/m<sup>2</sup> w przypadku eGFR &lt; 30 ml/min</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi	<b>Intensywny CyBorD</b>					Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11		Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min w pozostałych cyklach	Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12		<b>Pośrednio intensywny CyBorD</b>					Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 8, 15, 22		Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min
Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi																																					
<b>Intensywny CyBorD</b>																																									
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11																																						
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min w pozostałych cyklach																																					
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12																																						
<b>Pośrednio intensywny CyBorD</b>																																									
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 8, 15, 22																																						
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min																																					

	Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
	<b>Niskodawkowany CyBorD</b>				
	Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe
	Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15, 22	# 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min * w cyklu 1 deksametazon w d. 1 oraz 8, zwiększyć
	Deksametazon*	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnych w kolejnych cyklach
	<b>MDex</b>				
	Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe
	Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	
	<b>BMDex</b>				
	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1-2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3-8)	Cykle 1-2 – 28 dniowe Cykle 3-8 35 dniowe
	Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	
	Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	
	eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej				
	W wytycznych w części dotyczącej amyloidozy nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.				
<b>ESC 2021 (Europa)</b>	<p><u>Diagnostyka i leczenie amyloidozy serca: stanowisko grupy roboczej ESC ds. chorób mięśnia sercowego i osierdzia (...)</u> Leczenie amyloidozy serca obejmuje dwa obszary: (i) leczenie i zapobieganie powikłaniom oraz (ii) zatrzymanie lub opóźnienie odkładania się amyloidu przez specyficzne leczenie.</p> <p>Specyficzne (modyfikujące przebieg choroby) leczenie</p> <p>Leczenie procesu odkładania amyloidu powinno być ukierunkowane na produkcję białka prekursorowego amyloidu lub montaż włókien amyloidowych.</p> <p>Amyloidoza łańcuchów lekkich AL</p> <p>Specyficzne leczenie amyloidozy AL serca powinny być podejmowane przez multidyscyplinarne zespoły składające się ze specjalistów onkologii i kardiologii, a w miarę możliwości pacjenci powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków.</p> <p>Leczenie: chemioterapia i ASCT</p> <p>Pacjenci z amyloidozą AL nie tylko mają nowotwory hematologiczne, ale także ich zaangażowanie wielonarządowe czyni ich szczególnie wrażliwymi i podatnymi na toksyczność leczenia. Podejścia terapeutyczne zależą od oceny ryzyka, która w wielu okolicznościach jest definiowana przez stopień zajęcia serca i odpowiedź serca zależy również od odpowiedzi hematologicznej. Rola kardiologa w konkretnym leczeniu obejmuje: (i) ocenę kardiologiczną wstępnych strategii hematologicznych, w tym rozważenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, (ii) ocenę przeszczepu serca oraz (iii) monitorowanie kardiologiczne podczas chemioterapii.</p>				
<b>ASH 2020 (USA)</b>	<p><u>Leczenie amyloidozy</u></p> <p>(...) Leczenie powinno być dostosowane do ryzyka, biorąc pod uwagę ciężkość zajęcia narządów, charakterystykę klonu i choroby współistniejące oraz dążąc do zapewnienia najszybszej i najskuteczniejszej terapii, jaką pacjenci mogą bezpiecznie tolerować.</p> <p>(...) Większość pacjentów z amyloidozą AL nie kwalifikuje się do ASCT. Doustny melfalan + deksametazon (MDex) od wielu lat jest standardem opieki u tych osób. Obecnie bortezomib jest podstawą schematów leczenia z góry i jest łączony z MDex (BMDex) lub z <b>cyklofosfamidem</b> i deksametazonem (CyBorD). Badanie fazy 3 z udziałem pacjentów średniego ryzyka (#NCT01277016) wykazało, że BMDex indukuje znacznie wyższy wskaźnik HR (81% vs 57%; CR, 23% vs 20%; VGPR 42% vs 20%) niż MDex, z przedłużonym OS.28 Odpowiedzi sercowe i nerkowe obserwowano odpowiednio w 38% i 44% przypadków z BMDex oraz w 28% i 43% przypadków z MDex. 28 W dużej, retrospektywnej serii ogólny wskaźnik HR w odpowiedzi na CyBorD wynosił 65% (CR, 25%; VGPR, 24%), z odpowiedzią serca u 33% pacjentów i odpowiedzią nerek u 15%. 18 Zakończono badanie fazy 3 porównujące CyBorD z CyBorD+ daratumumab podskórny (#NCT03201965). Niekontrolowana ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w części badania wykazała ogólny wskaźnik HR wynoszący 96%. Wstępne wyniki randomizowanego badania wskazują, że dodanie daratumumabu</p>				

powoduje znacznie wyższy hematologiczny (92% vs 77%; CR / VGPR, 79% vs 42%), wskaźnik odpowiedzi serca (42% vs 22%) i nerek (54% vs 27%) w stadium sercowym i nerkowym oraz niezależne od t(11;14) i przedłużonego PFS.





### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Amyloidoza

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w lutym 2019 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 bazie medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.01.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.4321.5.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z amyloidozą.

**Interwencja:** cyklofosfamid.

**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 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Cai 2020.

###### **Cai 2020**

Celem przeglądu systematycznego było porównanie skuteczności różnych schematów chemioterapii i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) stosowanych w amyloidozie łańcuchów lekkich (AL). Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach EMBASE, PubMed, Web of Science i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) w okresie od stycznia 2005 do stycznia 2019. Włączone badania spełniały następujące wymagania: pacjenci mieli co najmniej osiemnaście lat i mieli potwierdzoną biopsją układową amyloidozę AL, interwencje obejmowały ASCT, MDex, bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (BDex), bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i deksametazonem (BMDex), bortezomib w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (CyBorD), cyklofosfamid w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (CTD), lub cyklofosfamid w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CLD), publikacje dostarczyły danych dot. odpowiedzi hematologicznej (HR), całkowitej odpowiedzi (CR), odpowiedzi nerkowej lub odpowiedzi sercowej u pacjentów otrzymujących różne metody leczenia, uwzględniono badania RCT lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Do analizy włączono 16 badań: 3 RCT (Gillmore 2009; Kastritis 2016), 2 prospektywne (Wechalekar 2010; Palladini 2014), 2 opisy przypadków (Palladini 2014; Milani 2015), 9 retrospektywnych (Gibbs 2009; Wechalekar 2010; Wechalekar 2013; Venner 2014; Kastritis 2015; Katoh 2016; Kastritis 2017; Shimazaki 2018; Liu 2019). Spośród 16 badań wszystkie badania zawierały dane dotyczące HR, dwanaście badań przedstawiało dane dotyczące CR, dziewięć badań dostarczało danych dotyczących odpowiedzi nerek, a osiem badań - odpowiedzi serca. Wielkość próby w badaniach wahała się od 24 do 796 (łącznie 3 402 pacjentów), średni czas obserwacji wahał się od jednego do pięciu lat. Przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) dla: HR, CR, odpowiedzi nerkowej i odpowiedzi serca. Względna skuteczność wyznaczono za pomocą ilorazów szans (OR) i odpowiadających im 95% przedziałów ufności (CI).

##### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

###### **Cai 2020**

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie porównania skuteczności różnych schematów chemioterapii i ASCT stosowanych w amyloidozie (AL). Na Rysunek 1 przedstawiono wyniki dla ilorazu szans (OR) z 95% przedziałami ufności (Cri) dla porównań metaanalizy sieciowej w leczeniu: (A) odpowiedź hematologiczna; (B) całkowita odpowiedź; (C) odpowiedź nerek; (D) odpowiedź serca. Na przedstawiono wyniki dla rankingu prawdopodobieństwa powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA): (A) odpowiedź hematologiczna; (B) pełna odpowiedź; (C) odpowiedź nerek; (D) odpowiedź serca.

#### Odpowiedź hematologiczna (HR)

Do obliczeń skuteczności leczenia dla HR włączono 16 badań.

Schemat BMDex w porównaniu z MDex, ma znacznie wyższy wskaźnik HR (OR = 2,22, 95% CrI 1,15 ~ 4,54). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między innymi metodami leczenia.

Spośród wszystkich siedmiu badanych terapii BMDex i ASCT zajęły pierwsze i drugie miejsce (SUCRA odpowiednio 86,3 i 76,8), a następnie BDex (SUCRA 71,5). CLD zajęło ostatnie miejsce pod względem osiągnięcia HR.

#### Całkowita odpowiedź (CR)

Do obliczeń skuteczności leczenia dla CR włączono 12 badań.

ASCT, BDex, BMDex i CyBorD miały zwiększone wartości CR (OR = 6,25, CrI 1,30 ~ 33,33; 7,80, CrI 2,08 ~ 35,97; 9,60, CrI 1,10 ~ 87,72; i 7,14, CrI 1,33 ~ 49,02) w porównaniu z CLD.

Schemat BMDex znalazł się na pierwszym miejscu pod względem osiągnięcia CR (SUCRA 79,1), następnie BDex (SUCRA 75,3), CyBorD (SUCRA z 68,7) i ASCT (SUCRA z 62,6). CLD uznało za najmniej skuteczną terapię w osiągnięciu CR.

#### Odpowiedź nerkowa

Do obliczeń dotyczących odsetka odpowiedzi nerek włączono 9 badań.

Schemat CTD ma znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi nerek niż CyBorD (OR = 2,43, 95% CrI 1,04 ~ 5,56).

W odróżnieniu od wyników dla HR i CR, CTD ma największe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca w aspekcie odpowiedzi nerek (SUCRA 95,4), następnie MDex (SUCRA 59,8), podczas gdy ASCT i schematy zawierające bortezomib zgodnie z SUCRA najprawdopodobniej uzyskały niższą rangę w osiągnięciu odpowiedzi nerek.

#### Odpowiedź sercowa

Do obliczeń dotyczących odsetka odpowiedzi sercowej włączono 8 badań.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Schemat BDex najprawdopodobniej znalazł się na pierwszym miejscu (SUCRA 82,2), a następnie CyBorD i BMDex (SUCRA 58,9 i 56,8) w osiągnięciu odpowiedzi sercowej.

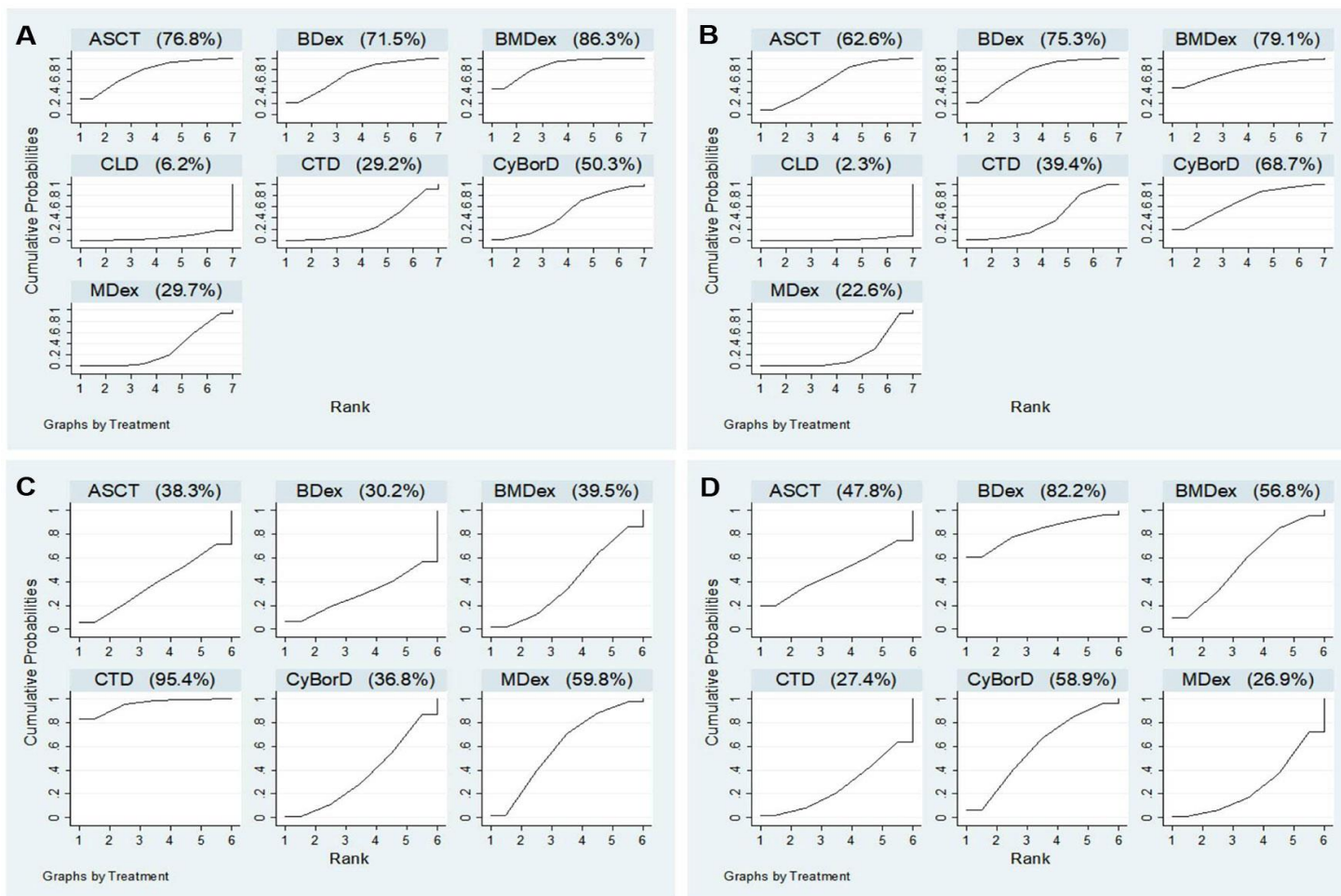
**Rysunek 1** Iloraz szans (OR) z 95% przedziałami ufności (Cri) dla porównań metaanalizy sieciowej w leczeniu: (A) odpowiedź hematologiczna; (B) pełna odpowiedź; (C) odpowiedź nerek; (D) odpowiedź serca.

A	ASCT	0.52(0.27,1.11)	1.14(0.48,3.33)	0.50(0.23,1.32)	0.92(0.35,2.80)	0.67(0.27,1.96)	0.28(0.09,1.02)
	1.92(0.90,3.70)	MDex	2.22(1.15,4.54)	0.97(0.56,1.79)	1.80(0.75,4.50)	1.28(0.65,2.78)	0.54(0.18,1.61)
	0.88(0.30,2.10)	0.45(0.22,0.87)	BMDex	0.44(0.19,1.03)	0.79(0.29,2.27)	0.58(0.28,1.25)	0.24(0.07,0.85)
	2.00(0.76,4.40)	1.03(0.56,1.79)	2.27(0.97,5.26)	CTD	1.78(0.71,4.10)	1.33(0.59,2.94)	0.55(0.18,1.67)
	1.09(0.36,2.80)	0.57(0.22,1.33)	1.26(0.44,3.50)	0.56(0.21,1.41)	BDEX	0.74(0.28,1.89)	0.30(0.10,0.88)
	1.49(0.51,3.70)	0.78(0.36,1.54)	1.72(0.80,3.57)	0.75(0.34,1.69)	1.35(0.53,3.57)	CyBorD	0.42(0.12,1.39)
	3.57(0.98,11.11)	1.85(0.62,5.56)	4.17(1.17,14.29)	1.82(0.60,5.56)	3.33(1.13,9.70)	2.38(0.72,8.09)	CLD
B	ASCT	0.49(0.19,1.23)	1.54(0.24,9.09)	0.64(0.24,2.22)	1.27(0.43,4.00)	1.13(0.28,5.55)	0.16(0.03,0.77)
	2.0(0.81,5.26)	MDex	3.13(0.66,14.29)	1.30(0.71,3.23)	2.56(0.91,8.33)	2.27(0.66,10.00)	0.33(0.07,1.47)
	0.65(0.11,4.16)	0.32(0.07,1.52)	BMDex	0.42(0.09,2.77)	0.82(0.14,5.88)	0.74(0.11,6.67)	0.10(0.01,0.91)
	1.56(0.45,4.16)	0.77(0.31,1.41)	2.38(0.36,11.00)	CTD	1.96(0.63,5.30)	1.79(0.48,5.88)	0.25(0.04,1.02)
	0.79(0.25,2.33)	0.39(0.12,1.10)	1.22(0.17,7.14)	0.51(0.19,1.58)	BDEX	0.90(0.26,3.33)	0.13(0.03,0.48)
	0.88(0.18,3.57)	0.44(0.10,1.52)	1.35(0.15,9.50)	0.56(0.17,2.10)	1.10(0.30,3.85)	CyBorD	0.14(0.02,0.75)
	6.25(1.30,33.33)	3.03(0.68,14.29)	9.60(1.10,87.72)	4.00(0.98,22.99)	7.80(2.08,35.97)	7.14(1.33,49.02)	CLD
C	ASCT	1.29(0.52,3.22)	1.04(0.33,3.23)	2.38(0.76,7.69)	0.83(0.15,4.76)	0.99(0.28,3.57)	
	0.77(0.31,1.92)	MDex	0.80(0.39,1.61)	1.82(0.92,3.70)	0.64(0.15,2.70)	0.76(0.31,1.85)	
	0.96(0.31,3.03)	1.25(0.62,2.56)	BMDex	2.33(0.97,5.56)	0.81(0.20,3.23)	0.95(0.44,2.13)	
	0.42(0.13,1.32)	0.55(0.27,1.09)	0.43(0.18,1.03)	CTD	0.35(0.08,1.45)	0.41(0.18,0.96)	
	1.20(0.21,6.67)	1.56(0.37,6.67)	1.23(0.31,4.90)	2.86(0.69,12.49)	BDEX	1.17(0.37,3.70)	
	1.01(0.28,3.57)	1.32(0.54,3.23)	1.05(0.47,2.27)	2.43(1.04,5.56)	0.85(0.27,2.70)	CyBorD	
D	ASCT	0.77(0.19,3.13)	1.12(0.23,5.56)	0.75(0.12,4.55)	2.00(0.23,16.67)	1.17(0.20,6.90)	
	1.29(0.32,5.26)	MDex	1.47(0.67,3.23)	0.98(0.31,3.03)	2.56(0.51,12.50)	1.52(0.53,4.55)	
	0.89(0.18,4.35)	0.68(0.31,1.49)	BMDex	0.67(0.21,2.04)	1.75(0.38,8.33)	1.04(0.41,2.63)	
	1.33(0.22,8.20)	1.02(0.33,3.23)	1.49(0.49,4.76)	CTD	2.63(0.59,12.49)	1.56(0.64,3.85)	
	0.50(0.06,4.35)	0.39(0.08,1.96)	0.57(0.12,2.63)	0.38(0.08,1.69)	BDEX	0.59(0.18,1.96)	
	0.85(0.14,5.00)	0.66(0.22,1.89)	0.96(0.38,2.44)	0.64(0.26,1.56)	1.69(0.51,5.56)	CyBorD	

Źródło: Cai 2020



**Rysunek 2 Ranking prawdopodobieństwa powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA): (A) odpowiedź hematologiczna; (B) pełna odpowiedź; (C) odpowiedź nerek; (D) odpowiedź serca.**



Źródło: Cai 2020

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Cai 2020**

W przeglądzie Cai 202 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji, w tym cyklofosfamidu.

### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Cai 2020 przeprowadzona metaanaliza sieciowa jest pierwszą, która porównuje wyniki dotyczące HR, CR, odpowiedzi nerkowej i sercowej w terapii amyloidozy AL. Spośród siedmiu interwencji schemat BMDex został zarekomendowany jako najbardziej skuteczny. Autorzy konkludują, że istnieje potrzeba większej liczby badań RCT, aby potwierdzić skuteczność terapii bezpośrednio i zbadać, czy czas podawania i tryb podawania są istotne dla skuteczności leczenia. Ponadto wg autorów bezpieczeństwo i koszt terapii również pozostają do oceny.

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 amyloidozy łańcuchów lekkich (AL).

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

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Cai 2020 Cai Y, Xu S, Li N, Li S and Xu G (2020) Efficacy of Chemotherapies and Stem Cell Transplantation for Systemic AL Amyloidosis: A Network Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 10:1601. doi: 10.3389/fphar.2019.01601.  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01601/full>

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- PGSz 2021 Giannopoulos K. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021.  
<http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>
- ESC 2021 Pablo Garcia-Pavia, Claudio Rapezzi, Yehuda Adler, Michael Arad, Cristina Basso, Antonio Brucato, Ivana Burazor, Alida L P Caforio, Thibaud Damy, Urs Eriksson, Marianna Fontana, Julian D Gillmore, Esther Gonzalez-Lopez, Martha Grogan, Stephane Heymans, Massimo Imazio, Ingrid Kindermann, Arnt V Kristen, Mathew S Maurer, Giampaolo Merlini, Antonis Pantazis, Sabine Pankuweit, Angelos G Rigopoulos, Ales Linhart, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 16, 21 April 2021, Pages 1554–1568, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1554/6212698>
- ASH 2020 Palladini G et al. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood Journals* Volume 136, Issue 23 2020 <https://doi.org/10.1182/blood.2020006913>  
<https://ashpublications.org/blood/article/136/23/2620/474251/Management-of-AL-amyloidosis-in-2020>

### Pozostałe publikacje

- ChPL Endoxan Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu 06.01.2022)
- OT.4321.5.2019 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

## 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 (cyclophosphamidum) refundowane w ocenianym wskazaniu<sup>1</sup>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid</b>								
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, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2022 r.)

Kwerenda	Liczba rekordów
(((("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])) AND ("Amyloidosis"[MeSH Terms] OR ("Amyloidosis"[Title/Abstract] OR "amyloidoses"[Title/Abstract])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) OR ((("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])) AND ("Amyloidosis"[MeSH Terms] 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 Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (2019/01/23:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))	1

<sup>1</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>