



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cyklofosfamid
we wskazaniach:
zespół hemofagocytowy;
zespół POEMS;
małopłytkowość oporna
na leczenie kortykosteroidami;
anemia hemolityczna oporna
na leczenie kortykosteroidami

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

Opracowanie nr: OT.4220.12.2022
Aneks do opracowania nr: OT.4321.11.2019

Data ukończenia: 10 marzec 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.1.3.1. Zespół hemofagocytowy	14
3.1.3.2. Zespół POEMS	16
3.1.3.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami.....	17
3.1.3.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.....	18
3.2. Podsumowanie.....	21
4. Źródła.....	23
5. Załączniki.....	25
5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną cyklofosfamid finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	25
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	25

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. 2022 poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.11.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 105/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *cyklofosfamid* we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- zespół hemofagocytowy;
- zespół POEMS;
- małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami;
- anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu 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 03-04.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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 Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), (<http://www.pthit.pl/>)
- International Society of Hematology (ISH), (<https://www.ishworld.org/>)
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), <https://www.isth.org/>
- European Hematology Association (EHA), (<http://www.ehaweb.org>)
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: zespół hemofagocytowy/zespół POEMS/małopłytkowość/anemia hemolityczna, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus lub hemophagocytic syndromes/POEMS syndrome / thrombocytopenia / hemolytic anemia, european / international / world, guideline/ recommendation /management/ consensus.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 13 wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cyklofosfamidu w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniem: zespół hemofagocytowy (ASH 2019, The Histiocyte Society 2021), zespół POEMS (NCCN 2022, PGSz 2021, PTOK 2020), małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami (PTOK 2020a, ASH 2019a, Provan 2019), anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami (NCCN 2022a, PTHiT 2021, ESMO 2021, PTOK 2020b, Międzynarodowy konsensus 2019).

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych rekomendacji polskich, europejskich, światowych i amerykańskich.

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne ASH 2019 dla zespołu hemofagocytowego (HLH). W wytycznych wyszczególniono Mal-HLH w postaci „wywołany przez nowotwór złośliwy” i w tym przypadku można stosować schemat CHOP lub typu CHOP, w którego skład wchodzi cyklofosfamid. Wytyczne The Histiocyte Society 2021 nie wyszczególniły w abstrakcie publikacji terapii cyklofosfamidem.

W wytycznych NCCN 2022 dotyczących zespołu POEMS wyszczególniono następujące terapie: lenalidomid, bortezomib, melfalan, cyklofosfamid i pomalidomid, wszystkie w skojarzeniu z deksametazonem. W rekomendacjach PGSz zaznaczono, że w terapii zespołu POEMS stosowane są te same leki, których skuteczność oceniono w częściej rozpoznawanych chorobach jak szpiczak plazmocytowy i amyloidoza (w tym schematy z cyklofosfamidem). Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące (m.in. cyklofosfamid) stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu. Rekomendacje PTOK 2020 nie wyszczególniły leczenia zespołu POEMS.

Wytyczne dotyczące małopłytkowości odpornej na leczenie PTOK 2020a, ASH 2019a oraz Provan 2019 wyszczególniają do stosowania cyklofosfamid, jednakże w wytycznych ASH 2019a zaznaczono, że eksperci nie wydali stosownej rekomendacji dotyczącej m.in. tej substancji. Natomiast w rekomendacji światowej Provan 2019 cyklofosfamid ma umiarkowane dowody naukowe jako kolejna linia leczenia. Wytyczne ASH 2019a w leczeniu małopłytkowości odpornej na kortykosteroidy zalecają u dorosłych pacjentów eltrombopag, romiplostym, rytuksymab oraz TPO-RA (agonista receptora trombopoetyny).

W przypadku wytycznych odnoszących się do anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami (AIHA) wytyczne NCCN 2022a wyszczególniają, że AIHA nie powinno wykluczać stosowania schematów zawierających fludarabinę, jednakże pacjenci powinni być uważnie obserwowani i powinno się unikać fludarabiny w przypadku podejrzenia wystąpienia AIHA związanego z fludarabiną. Zgodnie z wytycznymi, fludarabina stosowana jest w skojarzeniu z cyklofosfamidem ± rytuksymabem. Przede wszystkim rekomendowane są kortykosteroidy,

immunoglobuliny, cyklosporyna, rytuksymab i splenektomia. Jednakże rekomendacje NCCN 2022a nie określiły bezpośrednio leczenia choroby odpornej na kortykosteroidy. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTHiT 2021, brak jest ogólnie zaakceptowanego leczenia w drugiej linii w przypadku oporności lub braku odpowiedzi na kortykosteroidy. W takich przypadkach sugeruje się zastosowanie rytuksymabu, cyklosporyny lub mykofenolanu mofetylu. Można zastosować także cyklofosfamid lub azatioprynę. Rekomendacje ESMO 2021 dotyczą leczenia powikłań CLL (przewlekła białaczka limfocytowa) i zaznaczają, że w przypadku pacjentów nieodpowiadających na kortykosteroidy opcją leczenia może być rytuksymab ± cyklofosfamid i deksametazon. Wytyczne PTOk 2020b wyszczególniają w przypadku braku skuteczności kortykosteroidów: cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu. W przypadku oporności, rytuksymab lub schemat RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon). Natomiast zgodnie z międzynarodowym konsensusem cyklofosfamid jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w kolejnych liniach leczenia (>3 linie).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zespół hemofagocytowy	
The Histiocyte Society 2021 (Świat)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu hemofagocytowego u krytycznie chorych pacjentów pediatrycznych i dorosłych</p> <p>Wczesne leczenie sterydami jest wskazane u pacjentów z rodzinnym HLH.</p> <p>Nie należy opóźniać leczenia sterydami, szczególnie w przypadku niewydolności narządów.</p> <p>U pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów, których choroba nie odpowiada w wystarczającym stopniu, zaleca się stosowanie interleukiny-1 i/lub cyklosporyny A.</p> <p>W rodzinnej limfohistiocytocie hemofagocytarnej oraz w ciężkim, uporczywym lub nawracającym zespole wtórnej aktywacji makrofagów zaleca się włączenie natychmiastowego, zindywidualizowanego, dostosowanego do wieku leczenia etopozydem.</p> <p>Komentarz AOTMiT: Powyższe informacje opierają się jedynie o abstrakt publikacji, ze względu na brak dostępności pełnego tekstu. Brak informacji o sile zaleceń i jakości dowodów naukowych.</p>
ASH 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu hemofagocytowego u dorosłych</p> <p><u>Leczenie dorosłych pacjentów z HLH</u></p> <p>Komponenty schematu HLH-94, w tym kortykosteroidy, deksametazon, cyklosporyna A, etopozyd, terapia dooponowa (metotreksat) są wysoce skuteczne w leczeniu stanów zapalnych (silny konsensus).</p> <p>Mal-HLH występuje w 2 postaciach: „HLH wywołany przez nowotwór złośliwy” jako cecha prezentująca nowotwór złośliwy w momencie rozpoznania lub nawrotu oraz „HLH podczas chemioterapii”, w większości przypadków wywołany przez infekcje. Różnicowanie tych podtypów HLH jest ważne, ponieważ podejście terapeutyczne znacznie się różni (silny konsensus).</p> <p>W „HLH wywołanym przez nowotwór złośliwy” można zastosować schemat CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon) lub schemat typu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon [CHOEP]; etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna z podaniem leków w dawkach dostosowywanych [DA-EPOCH]).</p>
Zespół POEMS	
NCCN 2022 (USA)	<p>Zalecenia dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego</p> <p><u>Leczenie chorych na zespół POEMS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia • Auto-HSCT jako jedyna możliwa terapia lub jako terapia konsolidująca po indukującej, w której skład wchodzi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenalidomid/deksametazon; ▪ Bortezomib/deksametazon; ▪ Melfalan/deksametazon; ▪ Cyklofosfamid/deksametazon; ▪ Pomalidomid/deksametazon. • Terapia dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu to: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenalidomid/deksametazon; ▪ Bortezomib/deksametazon; ▪ Melfalan/deksametazon; ▪ Cyklofosfamid/deksametazon; ▪ Pomalidomid/deksametazon. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p>PGSz 2021 (Polska)</p>	<p>Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych</p> <p><u>Leczenie chorych na zespół POEMS</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność jednego sposobu leczenia. Chorzy, u których występują pojedyncze zmiany kostne bez obecności nacieku klonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym są kandydatami do radioterapii (podobnie jak w szpiczaku plazmocytozowym odosobnionym). U chorych z licznymi zmianami kostnymi prowadzającymi do uszkodzenia struktur kostnych, można rozważyć radioterapię jak jedną z opcji leczenia pierwszej linii. Po jej zakończeniu w zależności od stężenia białka M i stężenia VEGF należy podjąć decyzję o dalszym leczeniu systemowym.</p> <p>W terapii zespołu POEMS są stosowane te same leki, których skuteczność oceniono w częściej rozpoznawanych chorobach jak szpiczak plazmocytozowy i amyloidoza. (w tym schematy z cyklofosfamidem). Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące (m.in. cyklofosfamid) stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu, a także autoHSCT.</p> <p><i>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Zalecenia dotyczące postępowania w szpiczaku plazmocytozowym</p> <p>Wytyczne nie wyszczególniły leczenia zespołu POEMS. Rekomendacje wymieniają terapie ogólnie dla szpiczaka plazmocytozowego, w skład których wchodzi m.in. terapie skojarzone z cyklofosfamidem.</p> <p><i>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p>
Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami	
<p>PTOK 2020a (Polska)</p>	<p>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</p> <p>Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT.</p> <p>Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych.</p> <p><u>Postępowanie w małopłytkowości</u></p> <p>Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoiezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV). Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p><i>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p>
<p>ASH 2019a (USA)</p>	<p>Aktualizacja wytycznych – ITP (małopłytkowość immunologiczna)</p> <p><u>Zalecenia dotyczące dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrożające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne sugerują zastosowanie TPO-RAs zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Wytyczne sugerują zastosowanie TPO-RA zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Wytyczne sugerują zastosowanie rytuksymabu zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). <p><u>Zalecenia dotyczące dorosłych z ITP z opornością lub brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel ekspertów sugeruje eltrombopag lub romiplostim (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Panel ekspertów sugeruje splenektomię lub TPO-RA (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Panel ekspertów sugeruje rytuksymab zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Panel ekspertów sugeruje TPO-RA zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>W wytycznych wymieniono pozostałe terapie w małopłytkowości immunologicznej u dzieci i dorosłych, jednak odnośnie poniższych terapii nie wydano stosownych rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna • cyklofosfamid • cyklosporyna • danazol • dapson • mykofenolan mofetylu • alkaloidy Vinca
<p>Provan 2019 (Świat)</p>	<p>Zaktualizowany międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia przetrwałej lub przewlekłej ITP u pacjentów pediatrycznych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U większości dzieci (u których występują krwawienia do trzeciego stopnia) wystarcza obserwacja choroby (jakość dowodu: C) 2. W przypadku wyłącznie obserwacji, ostre epizody krwawienia można zalecać za pomocą kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin (IVIg) oraz/lub IV anti-D (jakość dowodów: C) 3. Pacjenci, u których stwierdza się częste lub nasilone krwawienia i związaną z tym obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem powinni zostać skierowani do hematologa doświadczonego w leczeniu ITP w populacji pediatrycznej w celu uzgodnienia dalszego leczenia (C). 4. Wyniki wielu badań na populacjach pediatrycznych potwierdzają skuteczność TPO-RA w przetrwałej lub przewlekłej ITP w zmniejszeniu częstotliwości epizodów krwawienia, przy braku efektów ubocznych leczenia u większości badanych (A). 5. Jeżeli nie stwierdza się odpowiedzi przy jednym TPO-RA lub następuje zatrącenie odpowiedzi należy zmienić leczenie na alternatywne TPO-RA i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w skojarzeniu z MMF lub innym immunosupresantem (C). 6. W przypadku niepowodzenia terapii TPO-RA (szczególnie w populacji nastolatków płci żeńskiej) należy rozważyć podawanie rytuksymabu i deksametazonu (C). <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p> <p>Dobre dowody naukowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eltrombopag • avatrombopag • romiplostym • fostamatynib • rytuksymab <p>Średnie dowody naukowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna • cyklosporyna A • cyklofosfamid • danazol • dapson • mykofenolan mofetylu • alkaloidy Vinca <p>Leki immunosupresyjne (w tym mykofenolan mofetylu [MMF], cyklosporyna A i azatiopryna) mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się. Danazol i dapson są lekami „oszczędzającymi kortykosteroidy”, które mogą być szczególnie przydatne u niektórych pacjentów (np. u których splenektomia jest przeciwwskazana lub gdy inne leki są niedostępne) (zalecenie stopnia B, poziom wiarygodności IIa/IIb).</p> <p>Zgodnie z informacjami w wytycznych nie odnaleziono nowych danych odnośnie cyklofosfamidu.</p> <p>Alkaloidy Vinca - W jednym badaniu oceniano stosowanie winkrystyny w skojarzeniu z rytuksymabem cyklofosfamidem i prednizonem u 16 pacjentów z przewlekłą ITP, którzy mieli nawrót lub nie zareagowali na leczenie rytuksymabem. Leczenie nie było dobrze tolerowane.</p> <p><u>Leczenie dorosłych pacjentów po kilku terapiach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana TPO-RA; • Terapia skojarzona np. azatiopryna + MMF + cyklosporyna (poziom dowodów III); • Alemtuzumab + rytuksymab (poziom dowodów III); • HSCT; • Badania kliniczne. <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p>A – wymagane co najmniej jedno badanie RCT dobrej jakości dotyczące danego problemu</p> <p>B – wymagana dostępność do dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, przy braku dostępu do badań randomizowanych dotyczących danego problemu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>C – wymagane dowody uzyskane od komitetu ekspertów, opinii i lub doświadczeń klinicznych. Brak wyników badań dobrej jakości dotyczących danego problemu.</i>
Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami	
<p>NCCN 2022a (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) / chłoniaka z małych limfocytów (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma). <u>Najczęściej występujące cytopenie autoimmunologiczne u pacjentów z CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (AIHA, ang. autoimmune hemolytic anemia); • Trombocytopenia o podłożu immunologicznym (ITP, ang. immune thrombocytopenic purpura); • Wybiórca aplazja układu czerwonokrwinkowego (PRCA, ang. pure red cell aplasia) <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy; • Rytuksymab; • IVIG (immunoglobuliny); • Cyklosporyna A; • Splenektomia; • Eltrombopag (ITP); • Romiplozym (ITP). <p>W AIHA i ITP mogą być stosowane: kortykosteroidy w większości przypadków, IVIG, cyklosporyna i splenektomia. Rytuksymab także wykazał skuteczność w leczeniu cytopenii autoimmunologicznych. PRCA występuje rzadziej niż AIHA i ITP u pacjentów z CLL. PRCA może być leczona za pomocą kortykosteroidów, cyklofosfamidu, cyklosporyny lub globuliny antytymocytowej.</p> <p>AIHA nie powinno wykluczać stosowania schematów zawierających fludarabinę, jednakże pacjenci powinni być uważnie obserwowani i powinno się unikać fludarabiny w przypadku podejrzenia wystąpienia AIHA związanego z fludarabiną. Zgodnie z wytycznymi fludarabina stosowana jest w skojarzeniu z cyklofosfamidem ± rytuksymabem. (Kategoria 3)</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p>PTHIT 2021 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) <u>Leczenie autoimmunologicznych powikłań CLL – AIHA</u></p> <p>AIHA jest najbardziej powszechnym powikłaniem – autoimmunologiczna cytopenia, występującym u pacjentów z CLL.</p> <p>Leczenie AIHA opiera się na glikokortykosteroidach (prednizon lub prednizolon w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem).</p> <p>Brak jest ogólnie zaakceptowanego leczenia w drugiej linii w przypadku oporności lub braku odpowiedzi na kortykosteroidy. W takich przypadkach sugeruje się zastosowanie rytuksymabu, cyklosporyny lub mykofenolanu mofetylu. Można zastosować także cyklofosfamid lub azatioprynę. Niepowodzenie farmakoterapii jest wskazaniem do splenektomii.</p> <p><i>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) <u>Leczenie powikłań CLL</u></p> <p>Większość pacjentów z autoimmunologiczną cytopenią, szczególnie ci z autoprzeciwciałami typu ciepłego, odpowiada na wysokie dawki kortykosteroidów [III,B]. W przypadku pacjentów nieodpowiadających na kortykosteroidy rozsądną opcją leczenia może być sam rytuksymab lub w połączeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem, podobnie jak BR (bendamustyna, rytuksymab) [III, B]. Ostatnio obiecującą skuteczność wykazały również BCRi (inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B – ibrutinib, idelalizyb) [III, B].</p> <p>Komentarz AOTMiT: Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do AIHA, jednakże można wywnioskować, iż ww. zalecenia dotyczą m.in. tego wskazania.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności; II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</p>
<p>PTOK 2020b (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</p> <p>Najczęstszym powikłaniem autoimmunizacyjnym w przebiegu CLL jest niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, acquired autoimmunohemolytic anemia) spowodowana obecnością autoprzeciwciał o swoistości przeciwytricytarnej (...).</p> <p>W przypadku braku skuteczności kortykosteroidów należy rozważyć inne leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu (IVB). W przypadkach opornych można zastosować rytuksymab (4 cotygodniowe podania w dawce 375 mg/m²) (IIIB) lub schemat RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon). Nieskuteczność wymienionych metod jest wskazaniem do splenektomii. U pacjentów z przeciwciałami typu zimnego kortykosteroidy są mało skuteczne (odpowiedź jedynie u ok. 15% chorych), rytuksymab jest wówczas zalecany jako pierwsza linia leczenia.</p> <p><i>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p>
<p>Międzynarodowy konsensus 2019 (Świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczą autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA)</p> <p><u>Druga linia leczenia</u> (96% zgodność)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab ± kortykosteroidy <p><u>Trzecia linia leczenia</u> (95% zgodność)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Splenektomia; • Alternatywna immunosupresja (azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu) <p><u>Kolejne linie leczenia</u> (82% zgodność)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid; • Niskie dawki prednizolonu; • Danazol; • Bortezomib; • HSCT; • Metyloprednizolon i.v. (97% zgodność); • Immunoglobuliny i.v. (97% zgodność); • Leki pobudzające erytropoezę (ESA) (97% zgodność); • Inne zabiegi (np. splenektomia ratunkowa) (97% zgodność) <p><i>Rekomendacje punktowano w skali 1-10, a procent zgodności obliczono ze stosunku sumy wyników do najwyższej możliwej sumy wyników wszystkich uczestników.</i></p>

ITP – małopłytkowość immunologiczna (ang. Immune Thrombocytopenia), **PGSz** – Polska Grupa Szpiczakowa

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cyklofosfamid u pacjentów z danym stanem klinicznym:

- zespół hemofagocytowy;
- zespół POEMS;
- małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami;
- anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.03.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.11.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z:

- zespołem hemofagocytowym;
- zespołem POEMS;
- małopłytkowością oporną na leczenie kortykosteroidami;
- anemią hemolityczną oporną na leczenie kortykosteroidami.

Interwencja: cyklofosfamid w postaci doustnej¹ (w przypadku braku takich badań, także podawany dożylnie).

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- dwie publikacje dotyczące zespołu hemofagocytowego: badanie jednoramienne (Liang 2020) oraz badanie retrospektywne (Marsh 2021),
- jedną publikację dotyczącą zespołu POEMS: badanie retrospektywne (Autore 2019),
- jedną publikację dotyczącą małopłytkowości opornej na leczenie kortykosteroidami: badanie retrospektywne (Wang 2019),
- dwie publikacje dotyczące anemii hemolitycznej opornej na leczenie kortykosteroidami: badania retrospektywne (Piatek 2019, Hantawee pant 2019).

¹ Na wykazie leków zawierających cyklofosfamid, refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych: zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami 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).

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zespół hemofagocytowy			
Liang 2020 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Jiangsu Province's Medical Elite Programme, Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science, National Science and Technology Major Project	Cel: Ocena schematu DA-EPOCH w pierwszej linii leczenia pacjentów z zespołem hemofagocytowym związanym z chłoniakiem nieziarnicznym. Rodzaj badania: jednoramienne, otwarte, II fazy Interwencja: DA-EPOCH-R (dostosowana dawka etopozydu, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon + rytuksymab) Okres obserwacji: Pacjentów oceniano od 27 marca 2013 r. do 21 grudnia 2015 r.	Kryterium włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony NHL (chłoniak nieziarniczny); • pacjenci nowozdiagnozowani i wcześniej nieleczeni; • pacjenci, których wyniki kliniczne spełniają normę HLH 2004. Kryterium wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny HLH; • HLH związany z chorobą reumatyczną; • ciąża lub karmienie piersią; • inne choroby hematologiczne; Liczebność populacji: 55 pacjentów, w tym 26 pacjentów B-NHL; 29 pacjentów T/NK-NHL	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR) • Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • Bezpieczeństwo
Marsh 2021 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Cel: Ocena wpływu schematów kondycjonujących na wyniki po HSCT, w celu określenia optymalnego schematu leczenia zaburzeń HLH. Metodyka: Pobrano dane z CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), która gromadzi dane na temat przeszczepów z ponad 400 ośrodków. Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: <u>Grupa A:</u> Busulfan+ cyklofosfamid (Bu/Cy) <u>Grupa B:</u> Fludarabina + melfalan (Flu/Mel) <u>Grupa C:</u> Fludarabina + melfalan + tiotepa (Flu/Mel/TT) <u>Grupa D:</u> Fludarabina + busulfan (Flu/Bu) Okres obserwacji: Włączeni pacjenci mieli mieć HSCT między styczniem 2005 a grudniem 2018 roku. Wyniki przeszczepu obserwowano do czerwca 2020 roku.	Do badania włączano pacjentów z zaburzeniami HLH, którzy byli w wieku <20 lat w momencie przeszczepu i którzy otrzymali swój pierwszy allogeniczny HSCT w Stanach Zjednoczonych. Liczebność populacji: 261 pacjentów Grupa A: 96 Grupa B: 123 Grupa C: 28 Grupa D: 14	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • Niewydolność przeszczepu (pierwotna, wtórna); • Liczba neutrofilii • Ostra lub przewlekła GVHD.
Zespół POEMS			
Autore 2019 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> wsparcie Centro di Ricerca sulle cellule staminali emopoietiche e le terapie cellulari "Universita Cattolica Sacro Cuore, Roma."	Cel: Porównanie mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu w skojarzeniu z G-CSF vs G-CSF Rodzaj badania: retrospektywne, 2-ośrodkowe; Metodyka: Zbierano dane kliniczne i laboratoryjne od pacjentów poddanych mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych od 2003 do 2018 roku Interwencja: Grupa A: cyklofosfamid (CY) 4g/m ² , a następnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) 5µg/kg przez kolejne 5 dni Grupa B: G-CSF 10µg/kg/dobę przez kolejne 5 dni Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę antybiotykową (trimetoprym lub sulfametoksazol).	Pacjenci z zespołem POEMS poddani mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej.(PBST). Liczebność populacji: 25 pacjentów (11 CY+G-CSF i 14 G-SCF)	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspresja antygenu CD34+ • Poziom WBC

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: pacjenci leczeni od 2003 do 2018 roku w dwóch ośrodkach		
Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami			
Wang 2019 <i>Źródło finansowania: brak</i>	Cel: Ocena skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem u pacjentów z oporną małopłytkowością immunologiczną (ITP). Metodyka: Zbierano dane kliniczne z jednego ośrodka w Chinach. Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: <u>Grupa A:</u> rytuksymab (100 mg rozpuszczono w 100 ml soli fizjologicznej i infuzję prowadzono raz w tygodniu 50 ml/h przez 4 tygodnie, metyprednizolon 40 mg i.v.) <u>Grupa B:</u> cyklofosfamid (0,8 g co tydzień i.v., 2 mg/(kg dzień) doustnie codziennie przez 3 miesiące <u>Grupa C:</u> rytuksymab + cyklofosfamid (dawkowanie jak w grupie A i B) Okres obserwacji: pacjenci leczeni w latach 2013-2017	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy spełnili kryteria diagnostyczne dla opornej małopłytkowości immunologicznej (ITP); wiek > 18 lat; pacjenci, którzy nie otrzymali odpowiedniego leczenia w innych szpitalach. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy nie współpracowali przy badaniu; pacjenci z inną małopłytkowością wtórną; pacjenci z reakcją alergiczną na leki stosowane w niniejszym badaniu; pacjentki w okresie ciąży i laktacji; pacjenci z ostrym krwawieniem z przewodu pokarmowego lub innymi poważnymi chorobami; pacjenci z zaburzeniami komunikacji i funkcji poznawczych. Liczebność populacji: 249 pacjentów Grupa A: 79 Grupa B: 86 Grupa C: 84	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana liczby płytek, PA, IgG, limfocytów CD20 przed i po leczeniu; Działania niepożądane.
Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami			
Piatek 2019 <i>Źródło finansowania: brak</i>	Cel: Ocena ogólnej odpowiedzi terapii RCD u pacjentów z oporną/nawrotową autoimmunologiczną anemią hemolityczną (WAIHA) z przeciwciałami typu ciepłego. Metodyka: Zbierano dane z jednego ośrodka w USA pod kątem dokumentacji medycznej dot. WAIHA i terapii. Rodzaj badania: retrospektywne Interwencja: schemat RCD (rytuksymab 375 mg/m ² i.v. 1. dnia; cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. 1. lub 2. dnia; deksametazon 12 mg doustnie lub i.v. w dni 1-7), cykl powtarzany co 3-4 tygodnie. Wszyscy włączeni pacjenci przeszli leczenie kortykosteroidami. Okres obserwacji: pacjenci leczeni w latach 2009-2017	Do badania włączano pacjentów z oporną/nawrotową autoimmunologiczną anemią hemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA). Liczebność populacji: 16 pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ogólna (OR); odpowiedź całkowita (CR); odpowiedź częściowa (PR); odpowiedź trwała (SR).
Hantawepant 2019 <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa drugiej linii leczenia u pacjentów z pierwotną autoimmunologiczną anemią hemolityczną (AIHA) z przeciwciałami typu ciepłego w Tajlandii. Metodyka: Zbierano dane z jednego ośrodka w Tajlandii. Rodzaj badania: retrospektywne, nieinterwencyjne	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek > 14 lat; pacjenci zdiagnozowani AIHA z przeciwciałami typu ciepłego zgodnie z warunkami badania; pacjenci otrzymali co najmniej 1 schemat leczenia drugiej linii, taki jak leki 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie; czas do odpowiedzi na leczenie; nawrót; czas do nawrotu; przeżycie bez nawrotu (RFS -

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Interwencja: azatiopryna lub cyklofosfamid lub chlorambucyl lub danazol lub rytuksymab Okres obserwacji: pacjenci leczeni od 1 stycznia 2007 r. do 31 grudnia 2016 r.	immunosupresyjne, rytuksymab, splenektomia lub inne. Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci obserwowani przez mniej niż 6 miesięcy po otrzymaniu drugiej linii leczenia. Liczebność populacji: 54 pacjentów	relapse free survival); <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane

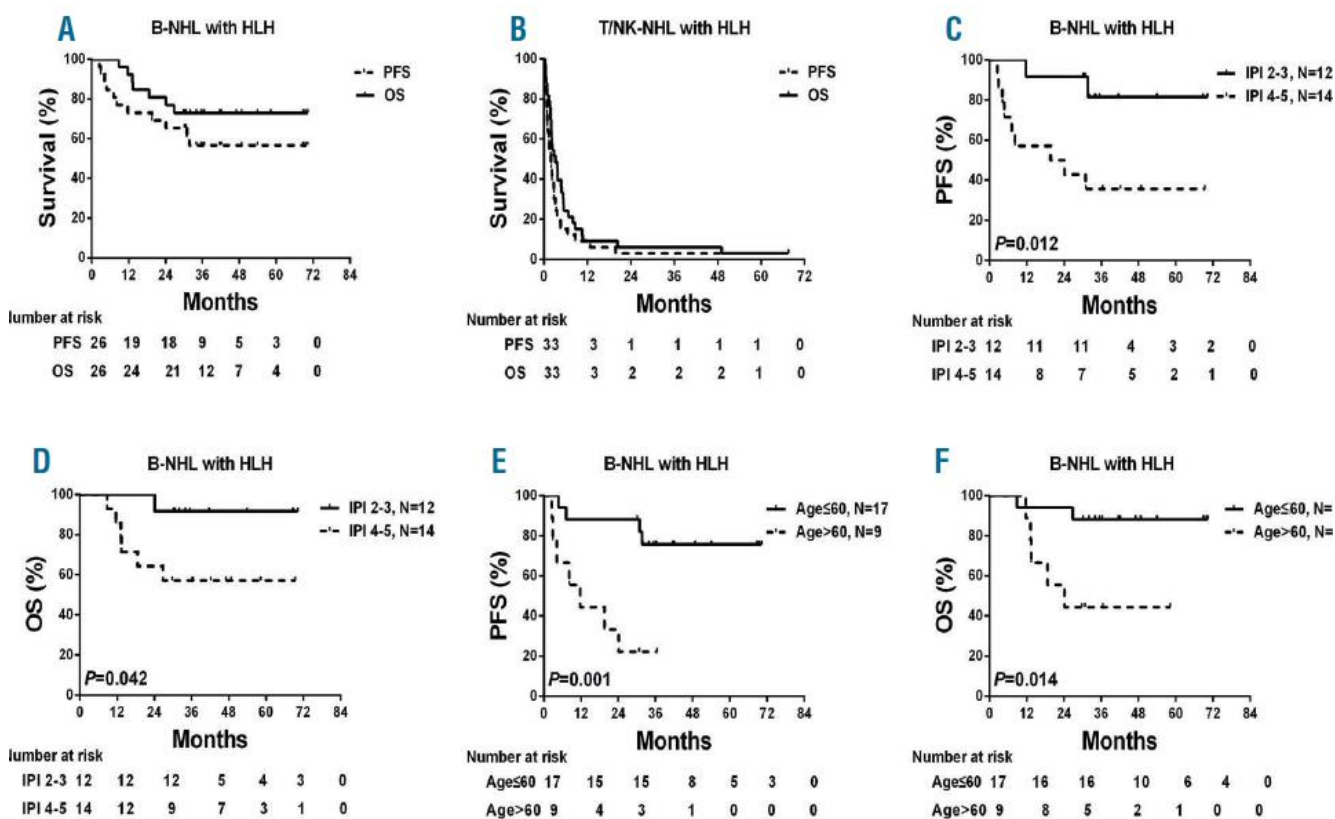
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.1.3.1. Zespół hemofagocytowy

Liang 2020

Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów z B-NHL (chłoniak niezłośliwy z komórek B), mediana cykli wyniosła sześć cykli DA-EPOCH-R (zakres 1-6). ORR pod koniec sześciu cykli schematu DA-EPOCH-R wyniósł 80,7% (21/26 pacjentów). W przypadku tych 21 pacjentów, którzy osiągnęli \geq PR po sześciu cyklach schematu DA-EPOCH-R, tylko 12 pacjentów (57,1%) otrzymało ASCT.

W przypadku pacjentów z T/NK-NHL (chłoniak niezłośliwy z komórek T/NK) średnio podawano dwa cykle DA-EPOCH-R (zakres 1-6). ORR pod koniec sześciu cykli schematu DA-EPOCH-R wyniósł 13,8% (4/29 pacjentów).



Rysunek 1 Analiza przeżycia (A) PFS i OS dla B-NHL (B) PFS i OS dla T/NK-NHL (C) pacjenci leczeni DA-EPOCH-R; PFS i OS dla B-NHL – różne czynniki ryzyka (D) IPI (E) i (F) czynniki ryzyka zależne od wieku [Liang 2020]

Przy medianie obserwacji wynoszącej 52 miesiące (35-75 miesięcy) dla pacjentów z B-NHL z HLH (zespół hemofagocytowy), 5-letni PFS wyniósł 56,7 \pm 9,9%, a 5-letni OS wyniósł 73,1 \pm 8,7%.

W przypadku 12 pacjentów z B-NHL, którzy otrzymali ASCT (autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych), wszyscy pacjenci przeżyli z odpowiedzią całkowitą na leczenie (5-letni PFS i OS wyniosły 100%),

podczas gdy w przypadku ośmiu pacjentów, którzy nie przeszli ASCT, 5-letni PFS i OS wynosiły tylko odpowiednio $29,6 \pm 16,4\%$ i $66,7 \pm 15,7\%$.

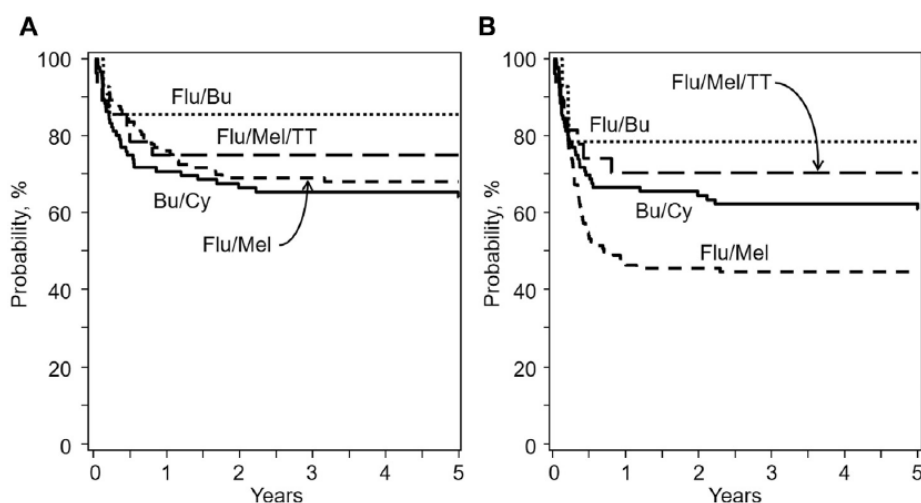
W trakcie obserwacji tylko jeden pacjent z T/NK-NHL, który osiągnął CR po sześciu cyklach leczenia i po allo-HSCT, przeżył. Ze względu na fakt, że prawie wszyscy pacjenci z NK/T-NHL z HLH zmarli w ciągu pierwszego roku, 3-miesięczny wskaźnik PFS i OS wyniósł $24,1 \pm 7,9\%$ i $55,2 \pm 9,2\%$, 6-miesięczny $10,3 \pm 5,7\%$ i $24,1 \pm 7,9\%$ oraz 12-miesięczny $3,4 \pm 3,4\%$ i $3,4 \pm 3,4\%$ odpowiednio.

Małopłytkowość 3/4 stopnia wystąpiła w 14,6% cykli (30/205 cykli), a neutropenia stopnia 3/4 wystąpiła w 43,9% cykli (90/205 cykli). Nie wystąpiły powikłania kardiologiczne.

Wnioski autorów

Schemat DA-EPOCH-R jako leczenie w pierwszej linii, a następnie wykonanie ASCT jako leczenie konsolidujące, wykazuje wysoką skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z B-NHL z HLH. Jednakże schemat DA-EPOCH nie odnotował poprawy wyników u pacjentów z T/NK-NHL z HLH.

Marsh 2021



Rysunek 2 (A) Przeżycie całkowite (OS); (B) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) [Marsh 2021]

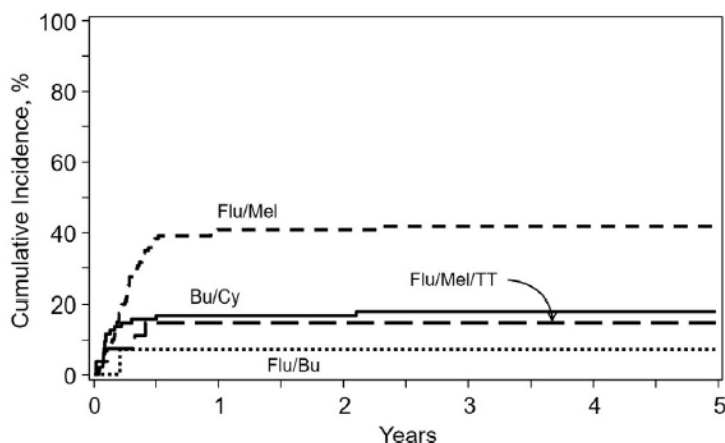
Tabela 3 Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia całkowitego i częstość niepowodzeń przeszczepu według schematu leczenia

Punkty końcowe	Schemat leczenia, prawdopodobieństwo (95% CI)				Wartość p
	Busulfan+ cyklofosfamid (n=96)	Fludarabina + melfalan (n=123)	Fludarabina + melfalan + tiotepa (n=28)	Fludarabina + busulfan (n=14)	
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)					
2 – letni EFS	65 (55-74)	45 (37-54)	70 (52-86)	79 (54-95)	0,002
5 – letni EFS	61 (51-71)	44 (36-53)	70 (52-86)	79 (54-95)	0,002
Przeżycie całkowite (OS)					
2 – letni OS	67 (57-76)	69 (61-77)	75 (58-89)	86 (63-98)	0,29
5 – letni OS	64 (54-74)	68 (60-76)	75 (58-89)	86 (63-98)	0,19
Niewydolność/niepowodzenie przeszczepu					
2 – letni wskaźnik	17 (10-25)	41 (32-50)	15 (4-31)	7 (<1-27)	<0,001
5 – letni wskaźnik	18 (11-26)	42 (33-51)	15 (4-31)	7 (<1-27)	<0,001

5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) było niższe w przypadku Flu/Mel (44%) w porównaniu z Flu/Mel/TT (70%), Flu/Bu (79%) i Bu/Cy (61%) ($p=0,002$).

Niska wartość wskaźnika EFS w przypadku Flu/Mel jest związana z dużym niepowodzeniem przeszczepu (42%) w porównaniu z Flu/Mel/TT (15%), Flu/Bu (7%) i Bu/Cy (18%) ($p<0,001$).

5-letnie przeżycie całkowite (OS) odnotowano u 86% w grupie Flu/Bu, 75% Flu/Mel/TT, 68% Flu/Mel i 64% w grupie Bu/Cy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ($p=0,19$).



Rysunek 3 Skumulowana częstość niepowodzeń przeszczepu [Marsh 2021]

Częstość występowania choroby zarostowej żył w 100. dniu była mniejsza w przypadku Flu/Mel (4%) i Flu/Mel/TT (0%) w porównaniu z Flu/Bu (14%) i Bu/Cy (22%) ($p<0,001$).

6-miesięczna częstość występowania infekcji wirusowych była najwyższa po leczeniu schematem Flu/Mel (72%) i Flu/Mel/TT (64%) w porównaniu z Flu/Bu (39%) i Bu/Cy (38%) ($p<0,001$).

5-letnie prawdopodobieństwo przewlekłej GVHD wynosiło po leczeniu Flu/Mel 13% (95% CI 7-20), Flu/Mel/TT 29% (95% CI 13-46), Flu/Bu 31% (95% CI 9-59) i Bu/Cy 35% (95% CI 25-45) ($p=0,001$).

Wnioski autorów

Biorąc pod uwagę wysoki odsetek niepowodzeń przeszczepu w przypadku skojarzenia fludarabiny z melfalanem oraz wysoki odsetek choroby zarostowej żył w przypadku skojarzenia busulfanu z cyklofosfamidem i fludarabiny z busulfanem, preferowanym schematem w leczeniu zaburzeń HLH może być skojarzenie fludarabiny z melfalanem i tiotepą. Zdaniem autorów jest duża potrzeba przeprowadzenia badań prospektywnych.

3.1.3.2. Zespół POEMS

Autore 2019

Tabela 4 Charakterystyka w grupie cyklofosfamidu + G-CSF vs G-CSF [Autore 2019]

Characteristic	Total (n = 25)	Cyclophosphamide plus G-CSF (n = 11)	G-CSF (n = 14)	P Value
Age	54 (39-67)	55 (39-62)	54 (41-67)	.9
Precollection peripheral CD34 ⁺ , μL	40 (12-308)	57 (12-308)	33 (14-75)	.035
Precollection peripheral WBCs, $\times 10^9/\text{L}$	29.4 (2.5-87)	8.1 (2.5-31.9)	40 (20.2-87)	.0002
Processed TBVs	2.85 (0.9-3.5)	2.3 (0.9-3)	3 (2.4-3.5)	.0013
CD34 ⁺ collected cell dose, $\times 10^6/\text{kg}$	3.85 (0.8-15)	3.85 (1.6-15)	3.85 (0.8-7.5)	.41
Second procedure, n	11	4	7	.68
Poor mobilizers, n	3	1	2	.69
CD34 ⁺ cell dose infused, $\times 10^6/\text{kg}$	4.7 (2.5-8.4)	4.4 (2.986-7.5)	5 (2.5-8.4)	.57
Time to engraftment PMNs $0.5 \times 10^9/\text{L}$	14.5 (10-48)	14 (10-31)	19 (12-48)	.12
Time to engraftment PLTs $25 \times 10^9/\text{L}$	14 (10-67)	13 (10-35)	17 (11-67)	.14

Values are presented as median (range) unless otherwise indicated.
PLTs indicates platelets.

Po hospitalizacji związanej z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSCT – Peripheral Blood Stem Cell Transplantation) u 13 pacjentów (52%) wystąpiła gorączka, a zapalenie płuc zdiagnozowano u 6 pacjentów, które zostało wyleczone za pomocą antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Analizując skuteczność mobilizacji, pacjenci po chemioterapii mobilizacyjnej z cyklofosfamidem osiągnęli wyższą liczbę komórek CD34⁺ przed aferezą (57 vs 33 komórki/ μL , $p<0,05$). Ten wynik pozwolił na znacznie krótszą procedurę (2,3 vs 3 TBV – Total blood volume, $p<0,001$). Jednak pacjenci otrzymujący sam G-CSF mieli istotnie

wyższą liczbę WBC (białych krwinek) niż pacjenci po mobilizacji z zastosowaniem cyklofosfamid (40 x 10⁹/l w porównaniu z 8,1 x 10⁹/l, p<0,05).

Potrzeba zastosowania pleryksaforu była niska (3 z 25 pacjentów, 12%) i nie różniła się statystycznie między dwoma schematami mobilizacji. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między dwiema grupami pod względem przyjęcia przeszczepu.

Analiza regeneracji immunologicznej wykazała dobrą rekonstytucję liczby limfocytów i poziomu immunoglobulin w ciągu pierwszych 30 dni po autologicznym PBSCT, bez różnicy pomiędzy grupami.

Wnioski autorów

Wyniki badania sugerują, że u pacjentów w obu grupach (cyklofosfamid + G-CSF vs G-CSF) można zaobserwować wystarczającą liczbę komórek CD34+, aby umożliwić szybkie i odpowiednie przyjęcie przeszczepu.

3.1.3.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami

Wang 2019

Tabela 5 Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przed leczeniem i po leczeniu

Grupy	Przed leczeniem	Po leczeniu	Wartość p
Limfocyty CD20 (%)			
Rytuksymab (n=79)	28,6 ± 3,5	17,4 ± 3,3	<0,001
Cyklofosfamid (n=86)	27,8 ± 3,9	22,3 ± 2,8	<0,001
Terapia skojarzona (n=84)	28,1 ± 3,7	11,7 ± 2,3	<0,001
IgG związane z płytkami krwi (PA IgG) (%)			
Rytuksymab (n=79)	83 ± 12	46 ± 12	<0,001
Cyklofosfamid (n=86)	84 ± 12	50 ± 13	<0,001
Terapia skojarzona (n=84)	83 ± 14	33 ± 9	<0,001
Liczba płytek krwi (x 10⁹/litr)			
Rytuksymab (n=79)	12,3 ± 1,7	75,3 ± 8,4	<0,001
Cyklofosfamid (n=86)	12,6 ± 1,3	62,3 ± 7,9	<0,001
Terapia skojarzona (n=84)	12,5 ± 1,4	92,3 ± 9,8	<0,001

Nie wykazano istotnej różnicy w ekspresji limfocytów CD20, PA IgG i liczbie płytek krwi w trzech grupach pacjentów z oporną ITP przed leczeniem (p>0,05). Po leczeniu poziomy ekspresji CD20 i PA IgG w limfocytach były znacząco obniżone, a liczba płytek krwi znacznie wzrosła w trzech grupach (p<0,05).

Po leczeniu poziomy CD20 i PA IgG w grupie terapii skojarzonej były istotnie niższe, a liczba płytek krwi istotnie wyższa niż w grupie rytuksymabu i grupie cyklofosfamid (p<0,05). Po leczeniu rytuksymabem poziomy ekspresji CD20 i PA IgG w limfocytach były znacznie niższe niż w grupie cyklofosfamid (p<0,05), a liczba płytek krwi była wyższa niż w grupie cyklofosfamid (p<0,05).

Całkowity wskaźnik skuteczności w grupie terapii skojarzonej był wyższy niż w grupie rytuksymabu i grupie cyklofosfamid (p<0,05). Wskaźnik ten był także znacząco wyższy w grupie rytuksymabu niż w grupie cyklofosfamid (p<0,05).

Tabela 6 Porównanie występowania działań niepożądanych [n(%)]

Działania niepożądane	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Terapia skojarzona	Wartość p
Zawroty głowy lub ból głowy	8 (10,13)	12 (13,95)	5 (5,95)	0,222
Wymioty	12 (15,19)	15 (17,44)	6 (7,14)	0,117
Dysfunkcja wątroby i nerek	2 (2,53)	5 (5,81)	1 (1,19)	0,213
Infekcja płuc	1 (1,27)	3 (3,49)	0 (0,00)	0,187
Częstość występowania działań niepożądanych	23 (29,11)	35 (40,70)	12 (14,29)	<0,001

Częstość występowania działań niepożądanych w grupie terapii skojarzonej wyniosła 14,29% (12/84), co było znacząco niższe niż w grupie cyklofosfamidu (40,70%, 35/86, $p<0,05$) i rytuksymabu (29,11%, 23/79, $p<0,05$).

Wnioski autorów

Zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z cyklofosfamidem w leczeniu odpornej ITP może poprawić objawy kliniczne. Skuteczność terapii jest obiecująca i bez poważnych działań niepożądanych. Zdaniem autorów powyższa terapia powinna zostać spopularyzowana w praktyce klinicznej.

3.1.3.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami

Piatek 2019

Wszyscy włączeni pacjenci (n=16) otrzymali terapię RCD (rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon) przez średnio 4 cykle (zakres 2-6).

Wszyscy wcześniej leczeni pacjenci otrzymywali leczenie kortykosteroidami. Dwóch pacjentów przeszło splenektomię, a 4 pacjentów otrzymywało wcześniej rytuksymab.

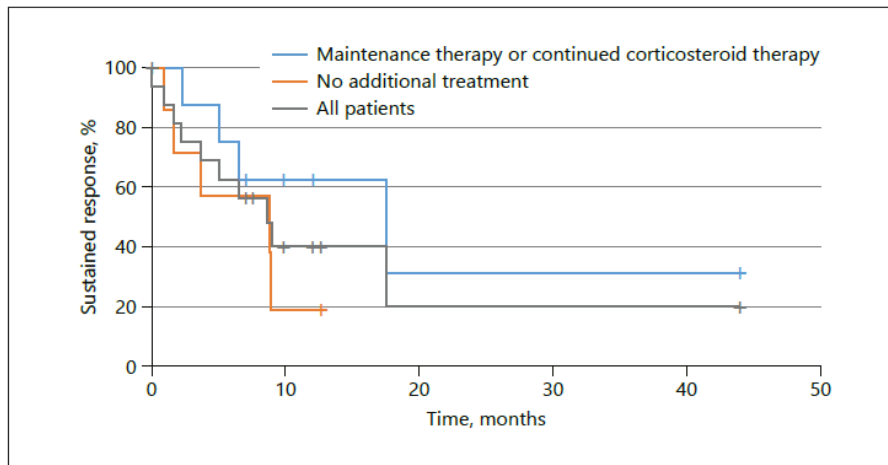
Tabela 7 Odpowiedzi terapii RCD w badanej populacji [Piatek 2019]

Patient	Pretreatment Hgb, g/dL	Pretreatment reticulocyte count, $\times 10^9/L$	Best Hgb achieved, g/dL	Reticulocyte count at the time of best Hgb, $\times 10^9/L$	RCD cycles, n	Best response (CR, PR, NR)	RCD cycles to best response, n
<i>Primary AIHA</i>							
1	10.5	301	11.5	N/A	5	NR	N/A
2	9.2	187	11.7	74	4	PR	2
3	7.0	131	11.6	146	6	PR	2
4	11.6	155	12.0	N/A	2	CR	1
5	8.8	189	12.5	74	3	CR	2
6	10.1	229	12.4	99	5	CR	4
7	10.9	422	15.1	125	6	CR	1
<i>Secondary AIHA</i>							
8	4.4	317	14.2	72	4	CR	2
9	9.5	N/A	11.3	N/A	4	PR	1
10	10.3	202	12.4	188	5	CR	4
11	9.8	N/A	13.4	N/A	4	CR	1
12	10.6	237	12.6	79	5	CR	2
13	11.7	110	12.5	54	4	CR	1
14	5.9	N/A	10.6	N/A	2	PR	2
15	5.7	256	14.1	105	3	CR	2
16	12.2	297	14.0	49	4	CR	1

RCD, rituximab, cyclophosphamide, and dexamethasone; Hgb, hemoglobin; CR, complete response; PR, partial response; NR, no response; N/A, not available.

Średnia wartość hemoglobiny (Hgb) przed leczeniem wynosiła 10,0 g/dL (zakres 4,3-12,2). Mediana najlepszego osiągniętego poziomu hemoglobiny wynosiła 12,5 g/dL (zakres 10,6-15,1) z medianą 2 cykli do uzyskania najlepszej odpowiedzi dot. Hgb.

Ogólna odpowiedź (OR) wyniosła 94%, odpowiedź całkowita (CR) została odnotowana u 11 pacjentów, a odpowiedź częściowa (PR) u 4 pacjentów.



Rysunek 4 Szacowany odsetek trwałej odpowiedzi – krzywa Kaplana-Meiera [Piatek 2019]

Mediana czasu trwania odpowiedzi trwałej (SR) dla 15 pacjentów, którzy odpowiedzieli na RCD, wyniosła 9,8 miesiąca (zakres: 0,8–44), przy czym 6 pacjentów nadal było w obserwacji. Mediana czasu trwania SR wyniosła 8,9 miesiąca (zakres: 0,8–17,5) u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej rytuksymab i 7,3 miesiąca (zakres: 2,2–44,0) u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali rytuksymabu.

W przypadku 7 pacjentów, którzy nie otrzymali dodatkowego leczenia po zakończeniu terapii RCD, mediana czasu trwania SR wyniosła 7,5 miesiąca (zakres: 0,8–12,6).

Dwóch pacjentów z obniżoną odpornością zostało przyjętych do szpitala z powodu infekcji podczas leczenia RCD.

Nie odnotowano zgonów w trakcie trwania badania.

Po odpowiedzi na terapię RCD, 4 pacjentów otrzymało niekortykosteroidową terapię immunomodulującą (azatiopryna, cyklosporyna i skojarzenie mykofenolanu mofetylu z sirolimusem), a 4 pacjentów kontynuowało leczenie kortykosteroidami. Siedmiu pacjentów nie otrzymało dodatkowego leczenia.

Wnioski autorów:

Schemat RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) jest wysoce skuteczny u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie autoimmunologiczną anemią hemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA) – wysoki wskaźnik ogólnej odpowiedzi. Jednak pomimo wysokiego początkowego wskaźnika odpowiedzi, większość pacjentów doświadczyła nawrotu po terapii RCD.

Hantawepant 2019

Większość włączonych do badania pacjentów (63%) była oporna na sterydy, a pozostali mieli nawrót podczas przyjmowania sterydów. 61,1% pacjentów przyjmowało azatioprynę, 31,5% cyklofosfamid, 1,9% chlorambucyl, 3,7% danazol, a 1,9% rytuksymab. Żaden pacjent nie stosował terapii skojarzonej.

Tabela 8 Skuteczność drugiej linii leczenia

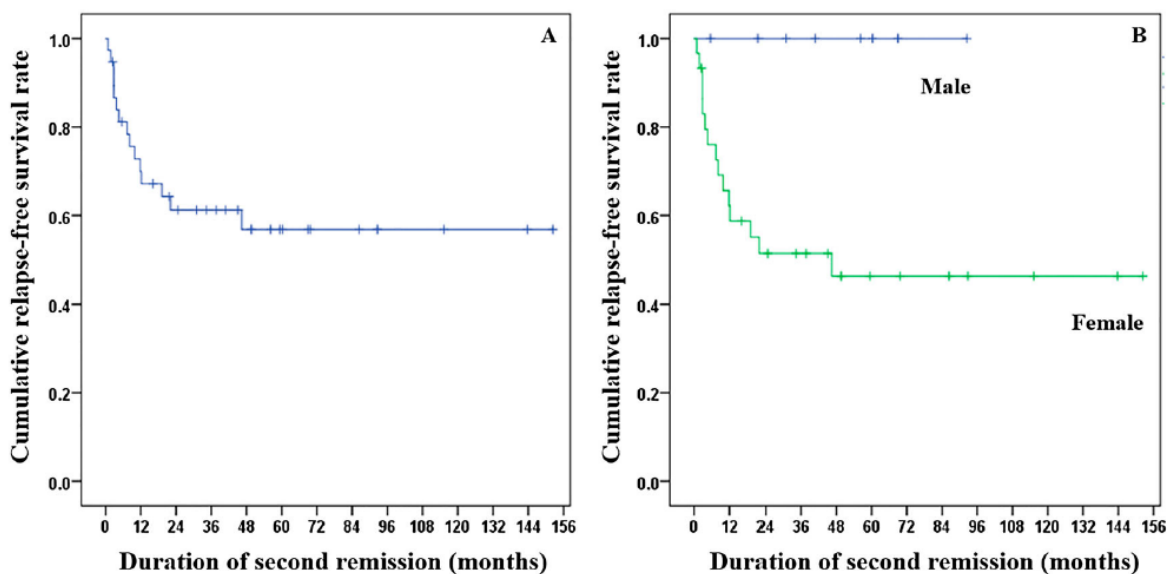
Leczenie	Wskaźnik ogólnej odpowiedzi, n (%)	Czas do odpowiedzi, msc. (min-max)	Nawrót, n (%)	Czas do nawrotu, msc. (min-max)
Azatiopryna (n=33)	26 (78,8%)	2,2 (0,8-17,9)	11 (42,3%)	8,2 (0,9-46,4)
Cyklofosfamid (n=17)	10 (58,8%)	1,6 (0,8-54,5)	3 (30%)	3,7 (2,8-11,8)
Chlorambucyl (n=1)	1/1	2,8 (2,8-2,8)	1/1	7,4 (7,4-7,4)
Danazol (n=2)	2/2	2,8 (1,3-4,3)	0/2	0 (0-0)
Rytuksymab (n=1)	0/1	0 (0-0)	0/0	0 (0-0)
Łącznie (n=54)	39 (72,2%)	2,1 (0,8-54,5)	15 (38,5%)	7,4 (0,9-46,4)

U 72,2% pacjentów, którzy otrzymali leczenie w drugiej linii zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Z czego 35,2% uzyskało odpowiedź całkowitą, a 37% odpowiedź częściową. Jednakże 38,5% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie doznało nawrotu choroby. Wśród pacjentów leczonych cyklofosfamidem 58,8% odpowiedziało na leczenie, z czego 30% doznało nawrotu.

Tabela 9 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Leczenie	Zakażenia, n (%)	Cytopenia, n (%)	Zakrzepica, n (%)	Zgon, n (%)
Azatiopryna (n=33)	9 (27,3%)	2 (6,1%)	3 (9,1%)	3 (9,1%)
Cyklofosfamid (n=17)	9 (52,9%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Chlorambucyl (n=1)	1/1	0/1	0/1	0/1
Danazol (n=2)	1/2	0/2	0/2	0/2
Rytuksymab (n=1)	0/1	0/1	0/1	0/1
Łącznie (n=54)	29 (37%)	3 (5,6%)	3 (5,6%)	3 (5,6%)

Leczenie drugiej linii wiązało się ze znacznymi zdarzeniami niepożądanymi, które obejmowały zakażenie (37%), zakrzepicę (5,6%), cytopenię (5,6%) i zgon (5,6%). W przypadku pacjentów, którzy otrzymali cyklofosfamid 52,9% doznało zakażenia i 5,9% cytopenii, ale nie odnotowano w tej grupie przypadków zakrzepicy czy zgonu.



Rysunek 5 Analiza przeżycia – krzywa Kaplana-Meiera (A) Roczny i 2-letni RFS (B) RFS w zależności od płci [Hantaweeptan 2019]

Roczne przeżycie wolne od nawrotów (RFS) wyniosło 70%, a 2-letnie 61,2% w całej badanej grupie pacjentów.

Wnioski autorów

Leki immunosupresyjne są najczęstszą terapią drugiej linii pierwotnej postaci AIHA z przeciwciałami typu ciepłego w Tajlandii, jednakże dają nietrwałą odpowiedź. Zdaniem autorów badania, potrzebne są dodatkowe terapie, aby zmniejszyć częstość nawrotów i przedłużyć remisję.

3.2. Podsumowanie

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu odnośnie możliwości stosowania cyklofosfamidu w ocenianych jednostkach chorobowych i jakości dowodów naukowych. Odnalezione badania wskazują, że cyklofosfamid jest stosowany w leczeniu zespołu hemofagocytowego (HLH), zespołu POEMS, małopłytkowości odpornej na leczenie kortykosteroidami i anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami. Jednakże liczba dowodów naukowych uzasadniających jego zastosowanie jest ograniczona i są to dowody naukowe niskiej jakości.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwie publikacje dotyczące zespołu hemofagocytowego (HLH): badanie jednoramienne (Liang 2020) oraz badanie retrospektywne (Marsh 2021); jedną publikację dotyczącą zespołu POEMS: badanie retrospektywne (Autore 2019); jedną publikację dotyczącą małopłytkowości odpornej na leczenie kortykosteroidami: badanie retrospektywne (Wang 2019) oraz dwie publikacje dotyczące anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami: badania retrospektywne (Piatek 2019, Hantaweepant 2019).

Zespół hemofagocytowy (HLH)

Badanie Liang 2020 oceniało schemat DA-EPOCH (dostosowana dawka etopozydu, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w pierwszej linii leczenia pacjentów z HLH związanym z chłoniakiem nieziarniczym. Schemat DA-EPOCH-R (+ rytuksymab) jako leczenie w pierwszej linii, a następnie wykonanie ASCT (autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych) jako leczenie konsolidujące, wykazuje wysoką skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z B-NHL z HLH. Jednakże schemat DA-EPOCH nie odnotował poprawy wyników u pacjentów z T/NK-NHL z HLH.

Badanie Marsh 2021 dotyczyło wpływu schematów kondycjonujących na wyniki po HSCT, w celu określenia optymalnego schematu leczenia zaburzeń HLH. Wnioski z badania są następujące, biorąc pod uwagę wysoki odsetek niepowodzeń przeszczepu w przypadku skojarzenia fludarabiny z melfalanem oraz wysoki odsetek choroby zarostowej żył w przypadku skojarzenia busulfanu z cyklofosfamidem i fludarabiny z busulfanem, preferowanym schematem w leczeniu zaburzeń HLH może być skojarzenie fludarabiny z melfalanem i tiotepą.

Zespół POEMS

Badanie Autore 2019 miało na celu porównanie mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu w skojarzeniu z G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) vs G-CSF w zespole POEMS. Wyniki badania sugerują, że u pacjentów w obu grupach (cyklofosfamid + G-CSF vs G-CSF) można zaobserwować wystarczającą liczbę komórek CD34+, aby umożliwić szybkie i odpowiednie przyjęcie przeszczepu.

Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami

Badanie Wang 2019 oceniało skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem u pacjentów z oporną małopłytkowością immunologiczną (ITP). Zgodnie z wynikami badania, zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z cyklofosfamidem w leczeniu odpornej ITP może poprawić objawy kliniczne. Skuteczność terapii jest obiecująca i bez poważnych działań niepożądanych.

Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami

Badanie Piatek 2019 dotyczyło oceny ogólnej odpowiedzi terapii RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) u pacjentów z oporną/nawrotową autoimmunologiczną anemią hemolityczną (WAIHA) z przeciwciałami typu ciepłego. Wyniki badania potwierdziły, że schemat RCD jest wysoce skuteczny u pacjentów z nawrotową/oporną WAIHA, odnotowano wysoki wskaźnik ogólnej odpowiedzi. Jednak pomimo wysokiego początkowego wskaźnika odpowiedzi, większość pacjentów doświadczyła nawrotu po terapii RCD.

W badaniu Hantaweepant 2019 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo drugiej linii leczenia u pacjentów z pierwotną autoimmunologiczną anemią hemolityczną (AIHA) z przeciwciałami typu ciepłego w Tajlandii. Zgodnie z wynikami badania, leki immunosupresyjne, w tym cyklofosfamid są najczęstszą terapią w powyższej populacji, jednakże dają nietrwałą odpowiedź. Zdaniem autorów badania, potrzebne są dodatkowe terapie, aby zmniejszyć częstość nawrotów i przedłużyć remisję.

W ramach wyszukiwania do niniejszego opracowania, odnaleziono 13 wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cyklofosfamidu w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniem: zespół hemofagocytowy (ASH 2019, The Histiocyte Society 2021), zespół POEMS (NCCN 2022, PGSz 2021, PTOK 2020), małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami (PTOK 2020a, ASH 2019a, Provan 2019), anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami (NCCN 2022a, PTHiT 2021, ESMO 2021, PTOK 2020b, Międzynarodowy konsensus 2019).

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne ASH 2019 dla zespołu hemofagocytowego (HLH). W wytycznych wyszczególniono Mal-HLH w postaci „wywołany przez nowotwór złośliwy” i w tym przypadku można stosować schemat CHOP lub typu CHOP, w którego skład wchodzi cyklofosfamid. Wytyczne The Histiocyte Society 2021 nie wyszczególniły w abstrakcie publikacji terapii cyklofosfamidem.

W wytycznych NCCN 2022 dotyczących zespołu POEMS wyszczególniono następujące terapie: lenalidomid, bortezomib, melfalan, cyklofosfamid i pomalidomid wszystkie w skojarzeniu z deksametazonem. W rekomendacjach PGSz zaznaczono, że w terapii zespołu POEMS stosowane są te same leki, których skuteczność oceniono w częściej rozpoznawanych chorobach jak szpiczak plazmocytowy i amyloidoza (w tym schematy z cyklofosfamidem). Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące (m.in. cyklofosfamid) stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu. Rekomendacje PTOK 2020 nie wyszczególniły leczenia zespołu POEMS.

Wytyczne dotyczące małopłytkowości odpornej na leczenie PTOK 2020a, ASH 2019a oraz Provan 2019 wyszczególniają do stosowania cyklofosfamid, jednakże w wytycznych ASH 2019a zaznaczono, że eksperci nie wydali stosownej rekomendacji dotyczącej m.in. tej substancji. Natomiast w rekomendacji światowej Provan 2019 cyklofosfamid ma umiarkowane dowody naukowe jako kolejna linia leczenia. Wytyczne ASH 2019a w leczeniu małopłytkowości odpornej na kortykosteroidy zalecają u dorosłych pacjentów eltrombopag, romiplostym, rytuksymab oraz TPO-RA (agonista receptora trombopoetyny).

W przypadku wytycznych odnoszących się do anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami (AIHA) wytyczne NCCN 2022a wyszczególniają, że AIHA nie powinno wykluczać stosowania schematów zawierających fludarabinę, jednakże pacjenci powinni być uważnie obserwowani i powinno się unikać fludarabiny w przypadku podejrzenia wystąpienia AIHA związanego z fludarabiną. Zgodnie z wytycznymi, fludarabina stosowana jest w skojarzeniu z cyklofosfamidem ± rytuksymabem. Przede wszystkim rekomendowane są kortykosteroidy, immunoglobuliny, cyklosporyna, rytuksymab i splenektomia. Jednakże rekomendacje NCCN 2022a nie określiły bezpośrednio leczenia choroby odpornej na kortykosteroidy. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTHiT 2021, brak jest ogólnie zaakceptowanego leczenia w drugiej linii w przypadku oporności lub braku odpowiedzi na kortykosteroidy. W takich przypadkach sugeruje się zastosowanie rytuksymabu, cyklosporyny lub mykofenolanu mofetylu. Można zastosować także cyklofosfamid lub azatioprynę. Rekomendacje ESMO 2021 dotyczą leczenia powikłań CLL (przewlekła białaczka limfocytowa) i zaznaczają, że w przypadku pacjentów nieodpowiadających na kortykosteroidy opcją leczenia może być rytuksymab ± cyklofosfamid i deksametazon. Wytyczne PTOK 2020b wyszczególniają w przypadku braku skuteczności kortykosteroidów: cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, a w przypadku oporności, rytuksymab lub schemat RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon). Natomiast zgodnie z międzynarodowym konsensusem cyklofosfamid jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w kolejnych liniach leczenia (>3 linie).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Autore 2019** Autore F, Piccirillo N, Nozza A, Innocenti I, Putzulu R, Chiusolo P, Sora F, Zini G, Bacigalupo A, Castagna L, Sica S, Bramanti S, Laurenti L. Peripheral Blood Hemopoietic Stem Cell Mobilization Regimens in POEMS Syndrome: A Retrospective Study at 2 Hematologic Italian Centers. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Dec;25(12):2514-2516. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.011. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31445184.
- Hantawee pant 2019** Hantawee pant C, Pairattanakorn P, Karaketklang K, Owattanapanich W, Chinthammitr Y. Efficacy and safety of second-line treatment in Thai patients with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology.* 2019 Dec;24(1):720-726. doi: 10.1080/16078454.2019.1671060. PMID: 31581907.
- Liang 2020** Liang JH, Wang L, Zhu HY, Qian J, Liao H, Wu JZ, Xia Y, Wu W, Cao L, Fan L, Li JY, Xu W. Dose-adjusted EPOCH regimen as first-line treatment for non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, open-label, phase II trial. *Haematologica.* 2020 Jan;105(1):e29-e32. doi: 10.3324/haematol.2019.220301. Epub 2019 May 9. PMID: 31073069; PMCID: PMC6939528.
- Marsh 2021** Marsh RA, Hebert K, Kim S, Dvorak CC, Aquino VM, Baker KS, Chellapandian D, Dávila Saldaña B, Duncan CN, Eckrich MJ, Georges GE, Olson TS, Pulsipher MA, Shenoy S, Stenger E, Lugt MV, Yu LC, Gennery AR, Eapen M. Comparison of hematopoietic cell transplant conditioning regimens for hemophagocytic lymphohistiocytosis disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;149(3):1097-1104.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.031. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34375618; PMCID: PMC8821728.
- Piatek 2019** Piatek CI, Bocian H, Algaze S, Weitz IC, O'Connell C, Liebman HA. A Retrospective Study of the Combination of Rituximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia. *Acta Haematol.* 2020;143(3):244-249. doi: 10.1159/000501538. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31665725.
- Wang 2019** Wang J, Wang B, Sun Z, Xue K. Therapeutic effects of rituximab combined with cyclophosphamide on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2137-2142. doi: 10.3892/etm.2019.7196. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30867701; PMCID: PMC6395969.

Rekomendacje kliniczne

- ASH 2019** Paul La Rosée, AnnaCarin Horne, Melissa Hines, Tatiana von Bahr Greenwood, Rafal Machowicz, Nancy Berliner, Sebastian Birndt, Juana Gil-Herrera, Michael Girschikofsky, Michael B. Jordan, Ashish Kumar, Jan A. M. van Laar, Gunnar Lachmann, Kim E. Nichols, Athimalaipet V. Ramanan, Yini Wang, Zhao Wang, Gritta Janka, Jan-Inge Henter; Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465–2477. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
- ASH 2019a** Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely; American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
- ESMO 2021** Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):117. PMID: 33549387.
- Międzynarodowy konsensus 2019** U. Jäger, W. Barcellini, C.M. Broome, et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting, *Blood Reviews*(2019), <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648>
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. Version 4.2022 – December 14, 2021.
- NCCN 2022a** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022 – January 18, 2022.
- PGSz 2021** <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> [dostęp 04.03.2022 r.]
- Provan 2019** Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.
- PTHiT 2021** Hus I., et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, *Acta Haematologica Polonica* 2021; 52, 5: 456–482
- PTOK 2020** Jamrozik K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytowy, PTOK 2020
- PTOK 2020a** Dwilewicz-Trojaczek J., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zespoły mielodysplastyczne, PTOK 2020
- PTOK 2020b** Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa, PTOK 2020
- The Histiocyte Society 2021** https://journals.lww.com/cmjournal/abstract/9000/consensus_based_guidelines_for_the_recognition_.95054.aspx

Pozostałe publikacje

ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl [dostęp 08.03.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Raport OT.4321.11.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Cyclophosphamidum we wskazaniach: zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

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

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	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 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 03.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cyclophosphamide[MeSH Terms]	55,83
#2	Cyclophosphamid*[tiab]	52,216
#3	Endoxan[tiab] or Neosar[tiab] or Procytox[tiab] or Sendoxan[tiab] or Cytoxan[tiab] or NSC-26271[tiab] or NSC26271[tiab] or B-518[tiab] or B518[tiab]	1,337
#4	#1 or #2 or #3	78,11
#5	Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic[MeSH Terms]	3,445
#6	Hemophagoc*[tiab]	6,022
#7	Lymphohistioc*[tiab]	5,167
#8	#6 and #7	3,537
#9	#5 or #8	4,971
#10	POEMS Syndrome[MeSH Terms]	1,031
#11	Syndrom*[tiab]	1,118,997
#12	POEMS[tiab] or Takatsuk*[tiab] or Crow-Fukase[tiab]	2,082
#13	#11 and #12	1,278
#14	#10 or #13	1,407
#15	Polyneurop*[tiab]	15,892
#16	Organomeg*[tiab]	1,62
#17	#15 and #16	613
#18	#14 or #17	1,439
#19	Thrombocytopenia[MeSH Terms]	51,07
#20	Thrombocytopen*[tiab] or Thrombopen*[tiab]	68,355
#21	Anemia, Hemolytic[MeSH Terms]	78,335
#22	Anemi*[tiab]	132,787
#23	Hemolyt*[tiab]	48,23
#24	#22 and #23	17,764
#25	#19 or #20 or #21 or #24	157,984
#26	Steroids[MeSH Terms]	893,016
#27	Steroid*[tiab]	254,636

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	#26 or #27	1,033,468
#29	refractor*[tiab] or treatment resistant[tiab]	157,424
#30	#28 and #29	12,611
#31	#25 and #30	1,109
#32	#4 and #18	61
#33	#4 and #31	161
#34	#4 and #9	134
#35	#32 or #33 or #34	355
#36	#32 or #33 or #34	55

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cyclophosphamide/	231 575
#2	Cyclophospha*.ti,ab,kw.	83 372
#3	(Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or Cytoxan or NSC-26271 or NSC26271 or B-518 or B518).ti,ab,kw.	1 804
#4	1 or 2 or 3	240 376
#5	exp hemophagocytic syndrome/	11 245
#6	Hemophagoc*.ti,ab,kw.	9 497
#7	Lymphohistioc*.ti,ab,kw.	8 248
#8	6 and 7	5 767
#9	5 or 8	12 452
#10	exp POEMS syndrome/	1 538
#11	diseas*.ti,ab,kw.	5 831 889
#12	syndrom*.ti,ab,kw.	1 448 866
#13	11 or 12	6 798 739
#14	(Takatsuk* or POEMS or Crow-Fukase).ti,ab,kw.	2 825
#15	13 and 14	2 019
#16	10 or 15	2 359
#17	Polyneurop*.ti,ab,kw.	24 682
#18	Organomeg*.ti,ab,kw.	3 179
#19	17 and 18	897
#20	16 or 19	2 388
#21	exp thrombocytopenia/	202 629
#22	macrothrombocyto*.ti,ab,kw.	963
#23	macrothrombocyte*.ti,ab,kw.	921
#24	platelet deficiency.ti,ab,kw.	98
#25	thrombocyte deficiency.ti,ab,kw.	3
#26	thrombocytop*.ti,ab,kw.	108 938
#27	thrombope*.ti,ab,kw.	2 397
#28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	218 571
#29	exp hemolytic anemia/	124 852
#30	haemolyt*.ti,ab,kw.	20 326
#31	anemi*.ti,ab,kw.	185 620

#32	13 or 31	6 892 806
#33	30 and 32	8 835
#34	29 or 33	128 700
#35	28 or 34	324 758
#36	exp corticosteroid/	1 013 965
#37	exp steroid/	1 640 316
#38	steroid*.ti,ab,kw.	355 225
#39	36 or 37 or 38	1 737 687
#40	(refractor* or resistan*).ti,ab,kw.	1 606 447
#41	35 and 39 and 40	10 520
#42	4 and 9	1 189
#43	4 and 20	330
#44	4 and 41	2 933
#45	42 or 43 or 44	4 400
#46	limit 45 to yr="2019 -Current"	954
#47	limit 46 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status))	656

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5 648
#2	(Cyclophospha* or Endoxan or Neosar or Procytox or Cytoxan):ti,ab,kw	12 860
#3	#1 or #2	13 254
#4	MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees	8
#5	(Hemophagocy*):ti,ab,kw	84
#6	(Lymphohistiocy*):ti,ab,kw	68
#7	#5 and #6	52
#8	#4 or #7	52
#9	MeSH descriptor: [POEMS Syndrome] explode all trees	4
#10	(Syndrom* or diseas*):ti,ab,kw	534 005
#11	(Takatsuk* or POEMS or Crow-Fukase):ti,ab,kw	43
#12	#10 and #11	24
#13	(Polyneuropa* and Organomeg*):ti,ab,kw	6
#14	#9 or #12 or #13	24
#15	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1 346
#16	(macrothrombocyto* or macrothrombocytope* or thrombocyt* or thrombope*):ti,ab,kw	11 473
#17	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic] explode all trees	1 376
#18	(haemolyt* and anemi*):ti,ab,kw	69
#19	#15 or #16 or #17 or #18	12 869
#20	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	61 784
#21	steroid*:ti,ab,kw	33 374
#22	#20 or #21	87 641
#23	(refractor* or resistan*):ti,ab,kw	97 709
#24	#19 and #22 and #23	183
#25	#3 and #8	3

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	#3 and #14	4
#27	#3 and #24	29
#28	#25 or #26 or #27	36
#29	#28 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	8