



Opinia Rady Przejrzystości

nr 351/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: cyklofosfamid w leczeniu zespołu hemofagocytowego (HLH), małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie steroidami oraz zespołu POEMS, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: cyklofosfamid w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów (MAS), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: zespół aktywacji makrofagów (MAS), zespół hemofagocytowy (HLH), zespół POEMS, u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób.

Odnaleziono natomiast łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości, tj. samoistnej plamicy małopłytkowej.

Rekomendacja dotycząca leczenia HLH (British Society for Immunology, BSI 2011) uznaje cyklofosfamid za możliwie użyteczny w leczeniu tej choroby. Rekomendowanym postępowaniem jest jednak zastosowanie protokołu HLH-2004 polegającego na podawaniu: etopozydu, deksametazonu, cyklosporyny A oraz metotreksatu.

Rekomendacja dotycząca leczenia POEMS (European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011) wymienia cyklofosfamid jako możliwie użyteczny w leczeniu tego zespołu, jednakże leczenie podstawowe powinno opierać się o radioterapię i terapię melfalanem.



Rekomendacja dotycząca leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006) wskazuje na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii leczenia tego schorzenia po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami i splenektomii.

Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazania: zespół aktywacji makrofagów (MAS).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **cyklofosfamid** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną cyklofosfamid, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
311	cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące – cyklofosfamid	Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowość i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny

Istotą zespołu hemofagocytowego (ang. hemophagocytic syndrome; inaczej limfohistiocytoza hemofagocytarna, ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), jest nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co prowadzi do naciekania narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego. Częstość występowania rodzinnej HLH zależy od regionu geograficznego i jest szacowana na 1/1 000 000 urodzonych dzieci w Skandynawii w porównaniu z 1/50 000 we Włoszech. Dane odnoszące się do populacji polskiej pozostają nieznane. Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz dużą umieralnością. Niestety, immunochemioterapia w FHL (protokoły HLH-94 czy HLH-2004) jest jedynie czasowo skuteczna w uzyskaniu kontroli nad chorobą, a przebieg FHL zawsze kończy się zgonem, jeśli u chorego nie zostaną przeszczepione allogeniczne hemopoetyczne komórki macierzyste.

Zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS; inaczej A-HLH) jest reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Charakteryzuje się nadmierną aktywnością oraz proliferacją limfocytów T i makrofagów,

towarzyszących infekcjom, chorobom rozrostowym i autoimmunologicznym. Nie ma dokładnych danych na temat częstości występowania jakiegokolwiek formy nabytej HLH, w tym MAS. Rokowanie w przebiegu MAS jest poważne, a kluczowe znaczenie ma szybkie rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia. Leczenie przyczynowe obejmuje w pierwszym rzędzie podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów, przy czym zazwyczaj stosuje się deksametazon lub metyloprednizolon. W przypadku steroidooporności należy zastosować cyklosporynę A. Zastosowanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin może przynieść poprawę. Jeżeli powyższe metody terapii nie pomogą, można rozważyć dołączenie etopozydu, mimo że jego skuteczność w leczeniu MAS nie jest dobrze udokumentowana.

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\ 000/\mu\text{l}$. Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-śluzówkowe. Drobne wybroczyny pojawiają się na skórze kończyn, tułowia, rzadziej twarzy oraz na błonie śluzowej jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródczaszkowe, które mogą być śmiertelne. Małopłytkowość występuje u około 2,5% zdrowej populacji. Nie odnaleziono danych dotyczących występowania małopłytkowości odpornej na sterydy. Leczenie różni się w zależności od przyczyny i pochodzenia małopłytkowości. Generalnie w pierwszej kolejności podejmuje się próbę zastosowania kortykosteroidów - GKS (zwanymi często potocznie, choć nieprawidłowo, „sterydami”). W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub pacjent jest od nich zależny (liczba płytek spada po ich odstawieniu), wskazane jest wówczas stosowanie IVIG i leków immunosupresyjnych lub usunięcie śledziony.

Niedokrwistości hemolityczne (inaczej anemie hemolityczne) to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu erytrocytów i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). Nielezione niedokrwistości hemolityczne rodzą ryzyko poważnych powikłań, wśród których wymieniane są: przełomy hemolityczne i aplastyczne, zakrzepica żył, kamica żółciowa (na skutek zwiększonego stężenia bilirubiny), niedobór kwasu foliowego (na skutek zwiększonego zapotrzebowania szpiku, związanego z kompensacyjnym wzmożeniem wytwarzania erytrocytów), owrzodzenia skóry (głównie w przypadku zakrzepowo-zatorowych zmian w mikrokrążeniu) oraz hemosydetoza.

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammopatii monoklonalnej oraz zmian skórnych, od których wzięł swoją nazwę. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Średni wiek zachorowania to 48 lat dla mężczyzn i 59 dla kobiet. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów. Czas przeżycia pacjentów z zespołem POEMS waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pomimo, że zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i średnia długość życia wynosi powyżej 5 lat, jakość życia pacjentów jest zła z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej. Długoterminowe wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia. Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Dzięki tej terapii dochodzi do zmniejszenia objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne. Odnalaziono rekomendacje dla następujących wskaźników: POEMS, HLH, ITP. W odnalezionych rekomendacjach jako terapie alternatywne dla cyklofosfamidu zostały wymienione:

- HLH: Etopozyd, Deksametazon, Cyklosporyna A, Metotreksat
- POEMS: radioterapia, HSCT, melfalan.

Skuteczność kliniczna

Nie odnalaziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: Zespół aktywacji makrofagów (MAS), Zespół hemofagocytowy (HLH), Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami, Zespół POEMS, u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób.

Zespół POEMS

Konwencjonalna chemioterapia cyklofosfamidem może stanowić opcję terapeutyczną, ale brak jest solidnych dowodów naukowych uzasadniających jej stosowanie. Na podstawie publikacji Dispenziera 2012 stanowiącej przegląd terapii stosowanych w zespole POEMS, można przypuszczać, że dodanie do schematu leczenia cyklofosfamidu wywiera korzystny wpływ na wynik terapii w zespole POEMS. Podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie Cochrane Collaboration.

W jednośrodkowym badaniu Jimenez-Zepeda 2011 uczestniczyło ośmiu pacjentów z zespołem POEMS, wszyscy otrzymywali doustnie cyklofosfamid i prednizon, jako leczenie indukcyjne w zmniejszaniu częstości występowania zespołu wszczepienia (ES, ang. engraftment syndrome) po ASCT. U pacjentów po przeszczepieniu mediana czasu do uzyskania ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ była równa 12 dni (zakres 11-14). Czas do uzyskania poziomu płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ wynosił 14 dni (zakres 14-22). Mediana czasu do wypisu ze szpitala wynosiła 19 dni (zakres 16-24). Żaden z pacjentów nie wykazywał ES, nie odnotowano żadnych zgonów, a pacjenci nie wykazali progresji, z wyjątkiem jednego przypadku, wykazującego progresję na 100 miesięcy od przeszczepu. Według kryteriów odpowiedzi w kontekście amyloidozy łańcuchów lekkich, 62,5% osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. complete response, CR), a 25% osiągnęło częściową odpowiedź hematologiczną (ang. partial response, PR). Wszyscy pacjenci odnieśli korzyści kliniczne, w tym ci, u których osiągnęli mniej niż PR według kryteriów odpowiedzi. Gorączka, biegunka, przyrost masy ciała $> 3\%$ od wartości wyjściowej i wysypka występowały odpowiednio u 37,5%, 12,5%, 25% i 50% pacjentów, co stanowi to dużą redukcję w odniesieniu do wartości średnio występujących przed leczeniem raportowanych w badaniu Dispenziera et al 2008, tj. odpowiednio 93%, 77%, 53%, and 43%.

HLH

W badaniu Hu 2012 oceniano wynik leczenia według schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon), w terapii pacjentów z sHLH. Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów. Jeśli nie obserwowano poprawy objawów lub wyników testów laboratoryjnych po 14 dniach stosowania schematu COP, pacjent został włączony do alternatywnego schematu. Kontynuacji leczenia poddawano pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, ale nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi (CR), po początkowej terapii. Dwunastu pacjentów nie potrzebowało kontynuacji leczenia, z wyjątkiem trzech, którzy osiągnęli CR w czasie 4 do 6 cykli leczenia uzupełniającego. Ogólna odpowiedź (ang. overall response, OR) wykazana została u 80,0% pacjentów, siedmiu z CR i pięciu z częściową odpowiedzią (PR). Trzech pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie. Nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania. Pacjentów poddano follow-up, którego średni czas obserwacji wynosił 72,5 tygodnia (zakres 2-204 tygodni) dla każdego pacjenta, aż do czasu odcięcia. Jednoroczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) było 10/15 (66,7%). Pacjentów biorących udział w badaniu oceniano pod względem toksyczności związanej z reżimem COP. Toksyczności były głównie klasy I lub II, które większość pacjentów dobrze znosi bez konieczności zmniejszenia dawki COP. Najczęstszą toksycznością nie-hematologiczną były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. nudności / wymioty, zapalenie jamy ustnej i przemieszane zaparcia. Jednak

u tych pacjentów działania niepożądane związane z COP były dobrze kontrolowane i byli oni w stanie zakończyć chemioterapię bezpiecznie. No obserwowano toksyczności COP dla nerek lub serca. Żaden z pacjentów nie rozwinął wtórnego guza.

MAS

W badaniu Hot 2010 dokonano retrospektywnego przeglądu danych klinicznych i laboratoryjnych oraz danych dot. leczenia i wyników pacjentów spełniających kryteria Yamaguchi i Fautrel, po czym do badania włączono 8 pacjentów. Remisję udało się uzyskać u wszystkich pacjentów. Średni okres obserwacji wynosił 6,5 roku (zakres 2-15 lat). Jedynie u dwóch pacjentów stosowano w schemacie leczenia cyklofosfamid. Pierwszy pacjent otrzymujący kortykosteroidy, IVIG i cyklofosfamid (follow-up 15 lat) wykazał nawrót choroby w związku z infekcją adenowirusa 6 lat po pierwszym epizodzie, mimo otrzymywania prednizonu 15 mg/d. Kolejne nawroty (łącznie 4) nie były związane z infekcją ani chłoniakiem i miały miejsce mimo przyjmowania prednizonu w dawce 10 mg na dobę. W ciągu ostatniej dekady follow-up, pacjent otrzymał leczenie różnego rodzaju, w tym cyklofosfamid, infliksymab, etanercept i adalimumab. Leki te nie zapobiegły nawrotom, tylko podawanie IVIG w odstępach miesięcznych było w stanie zahamować proces zapalny. Drugi pacjent otrzymujący kortykosteroidy, IVIG, cyklosporynę A i cyklofosfamid (follow-up 2 lata) nie wykazał zawrotu choroby.

Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami

Z powodu niespecyficznego sformułowania obejmującego wiele postaci małopłytkowości i anemii hemolitycznych, w których występuje oporność na kortykosteroidy, niemożliwe było przeprowadzenie systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych. Mimo dołożenia wszelkich starań, nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących powyższego wskazania.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia cyklofosfamidem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Endoxan jako bardzo częste ($\geq 1/10$) zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka.

Wśród częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ - $\leq 1/1\ 000$ - $<1/10\ 000$ - $<1/1000$), ChPL wymienia: zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej.

Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki cyklofosfamidu omówione w rekomendacji Prescrire, dotyczą głównie komórek krwi, pęcherza moczowego i serca. Toksyczność hematologiczna objawia się głównie w linii granulocytów i limfocytów, a liczba płytek krwi i krwinek czerwonych są relatywnie oszczędzone. Jednym z głównych zagrożeń związanych z cyklofosfamidem w dużych dawkach jest ryzyko infekcji poprzez zmniejszenie aktywności leukocytów i immunosupresji.

Metabolit cyklofosfamidu, akroleina, może wywołać zależne od dawki zapalenie pęcherza moczowego u do 68% pacjentów leczonych dużymi dawkami przed przeszczepem szpiku kostnego. To uszkodzenie pęcherza moczowego może być kłopotliwe z powodu nagłego początku krwawienia, które jest trudne do zatrzymania oraz rodzi ryzyko zwłóknienia pęcherza. Tym niekorzystnym efektem można zapobiec przez dodanie MESNA (odtrutki dla akroleiny, która tworzy z nią rozpuszczalny kompleks), gdy tylko zostanie osiągnięta dawka 600 mg/m². Odpowiednie wsparcie płynami jest również istotne.

Cyklofosfamid ma działanie kardiotoksyczne, od prostego mikro napięcia elektrokardiograficznego do klinicznej niewydolności serca. Przypadki zawału serca, kardiomiopatii, zapalenia osierdzia i ciężkiej niewydolności serca zostały opisane w przygotowaniu do przeszczepu szpiku kostnego. Ogólna częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych oceniana jest po między 50% a 75%, a częstość występowania ostrej niewydolności serca w między 7% i 27%. Nie ma skutecznego sposobu zapobiegania toksycznemu działaniu cyklofosfamidu.

Inne działania niepożądane cyklofosfamidu to utrata włosów (ponad połowa pacjentów), nudności, wymioty (w przybliżeniu 50% pacjentów) i śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc

(w przybliżeniu 1% pacjentów). Ponadto, cyklofosfamid sam ma działanie rakotwórcze i może powodować w kilka lat po leczeniu raka pęcherza moczowego i białaczkę.

Na stronie URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości, tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP).

Rekomendacja dotycząca leczenia HLH (British Society for Immunology, BSI 2011) uznaje cyklofosfamid za możliwie użyteczny w leczeniu tej choroby. Rekomendowanym postępowaniem jest jednak zastosowanie protokołu HLH-2004 polegającego na podawaniu: etopozydu, deksametazonu, cyklosporyny A oraz metotreksatu.

Rekomendacja dotycząca leczenia POEMS (European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011) wymieniają cyklofosfamid jako możliwie użyteczny w leczeniu tego zespołu, jednakże leczenie podstawowe powinno opierać się o radioterapię i terapię melfalanem.

Rekomendacja dotycząca leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006) wskazuje na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii leczenia tego schorzenia po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami i splenektomii.

Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazań: zespół aktywacji makrofagów (MAS) oraz małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-431-12/2013, Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniach: Zespół aktywacji makrofagów (MAS), Zespół hemofagocytowy (HLH), Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami, Zespół POEMS, grudzień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.