



Agencja Oceny Technologii Medycznych Biuro Prezesa

Stosowanie chlorambucylu w leczeniu amyloidozy

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-BP-434-5/2014

Zastosowane skróty:

AA – amyloidoza wtórna

ABCM – schemat doksorubicyna, bleomycyna, cyklofosfamid, mitomycyna;

AL – amyloidowa pierwotna;

ATTR – najczęstsza amyloidowa dziedziczna rodzinie;

auto-PBSCT - autologiczny przeszczep szpiku kostnego;

CR - odpowiedź całkowita;

CyBorD - schemat cyklofosfamid, bortezomib i deksametazon;

ŁZS - łuszczykowym zapaleniu stawów;

MEL-DEX - schemat melfalan i deksametazon;

PR - odpowiedź częściowa;

RdC – schemat cyklofosfamid, deksametazon i lenalidomid;

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów;

VBMCP – schemat winkrystyna, karmustyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon;

VGPR - odpowiedź częściowa bardzo dobra;

VMCP – schemat winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon;

ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;

;

Spis treści

1	<i>Podstawowe informacje o zleceniu</i>	4
2	<i>Problem decyzyjny</i>	6
2.1	Problem zdrowotny.....	6
2.1.1	Amyloidoza [1]	6
2.2	Interwencja oceniana	9
2.2.1	Interwencje oceniane [ChPL] [2,3]	9
2.2.2	Komparatory	12
2.2.3	Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2012 [4]:	12
2.2.4	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	12
3	<i>Opinie ekspertów</i>	14
4	<i>Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanych</i>	15
4.1	Rekomendacje kliniczne [4,5]	15
4.2	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
5	<i>Finansowanie ze środków publicznych</i>	16
5.1	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	16
6	<i>Wskazanie dowodów naukowych</i>	17
6.1	Metodologia analizy klinicznej.....	17
6.2	Wyniki oceny efektywności klinicznej.....	18
6.2.1	Analiza skuteczności klinicznej	18
6.2.2	Analiza bezpieczeństwa	20
6.3	Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	20
7	<i>Ocena ekonomiczna</i>	22
7.1	Opublikowane analizy ekonomiczne	22
7.2	Metodyka i model analizy ekonomicznej.....	22
7.3	Wyniki analizy ekonomicznej	23
7.4	Ograniczenia i podsumowanie analizy ekonomicznej.....	23
8	<i>Ocena wpływu na budżet płatnika</i>	25
8.1	Charakterystyka i oszacowanie wielkości populacji docelowej.....	25
8.2	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	25
8.3	Ograniczenia i wnioski.....	26
9	<i>Podsumowanie</i>	27
9.1	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	27
10	<i>Piśmiennictwo</i>	29
11	<i>Załączniki</i>	30
11.1	Strategia wyszukiwania publikacji dla: chlorambucylu.....	30

1 Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)

31.10.2014

i znak pisma zlecającego

MZ-PLA-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

Stosowanie chlorambucylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Tabela 1. Zestawienie substancji czynnych i wskazań

Substancja czynna	Wskazanie
Chlorambucilum	Leczenie amyloidozy

Typ zlecenia: inne zadanie na zlecenie Ministra Zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną chlorambucilum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 2 (poniżej):

Tabela 2. Zestawienie leków zawierających chlorambucyl refundowanych we wskazaniu leczenie amyloidozy, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	5909990345618

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Leczenie amyloidozy.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Leukeran, tabl. powł., 2 mg	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS Wielka Brytania

2 Problem decyzyjny

Dnia 31.10.2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, w zakresie leków, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), na podstawie materiałów analitycznych zgodnych z wytycznymi HTA, których przygotowanie zlecono Prezesowi w oparciu o art. 31n.

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych **chlorambucylu w leczeniu amyloidozy**.

2.1 Problem zdrowotny

2.1.1 Amyloidoza [1]

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknikowej, zwanych amyloidem.

Amyloidozę dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Tabela 3 Klasyfikacja amyloidozy

Nazwa	Budowa włókien	Manifestacja kliniczna
Skrobiawica układowa		
AL	Łańcuchy lekkie immunoglobulin (κ lub λ)	Skrobiawica pierwotna – skojarzona ze szpiczakiem plazmocytowym; może być miejscowa (skóra, węzły chłonne, pęcherz moczowy)
AA	Amyloid A	Skrobiawica wtórna (reaktywna) – rodzinna gorączka śródziemnomorska, RZS, spondyloartropatie, przewlekłe zakażenia
ATTR	Transtyretyna (wariant Met 30)	Rodzinna amyloidowa polineuropatia i kardiomiopatia
AApoA-1	Apolipoproteina A-1 (wariant Arg 26 i Arg 60)	Rodzinna polineuropatia z nefropatią
Agel	Gelsolina (wariant Leu 554)	Rodzinna polineuropatia, zwyrodnienie siateczkowate rogówki, nefropatia, neuropatia nerwów czaszkowych
Afib	Fibrynogen Aα (wariant Leu 554)	Rodzinna skrobiawica z nefropatią
Alys	Lizozym (wariant Thr 56)	Rodzinna skrobiawica z nefropatią
Aβ ₂ M	β ₂ – mikroglobulina	Długotrwała dializoterapia
Skrobiawica miejscowa		
Aβ	Amyloid β	Choroba Alzheimera, zespół Downa, skrobiawicza angiopatia mózgowa
AIAPP	Amyloid wysp Langerhansa	Cukrzyca typu 2, insulinomia
Acal	Kalcytonina	Rak rdzeniasty tarczycy
Acys	Cystatyna C (wariant Glu 68)	Skrobiawicza angiopatia mózgowa

Epidemiologia [1]

Częstość występowania amyloidozy pierwotnej (AL) wynosi ~5/100 000. Rozpoczyna się zwykle po 40 rż.

Częstość amyloidozy wtórnej (AA) szacuje się na <1% przypadków przewlekłych chorób zapalnych, częściej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczykowym zapaleniu stawów (ŁZS) niż w innych

układowych chorobach tkanki łącznej, a także w przebiegu np. choroby Leśniowskiego i Crohna oraz przewlekłych ropni. W Polsce częstość amyloidozy AA w przebiegu RZS wynosi 11-30%.

Rzadko występuje rodzinna postać amyloidozy, najczęściej związana z obecnością transtyretyny.

Etiologia i Patogeneza [1]

Etiologia i patogeneza amyloidozy nie są w pełni poznane. W powstawaniu amyloidu biorą udział złożone mechanizmy, takie jak:

- mutacje białek prekursorowych prowadzące do zmian właściwości fizycznych;
- wadliwa proteoliza odpowiedzialna za powstawanie włókien β -strukturalnych;
- powinowactwo tych włókien do szczególnych tkanek i narządów;
- współdziałanie innych białek i cząsteczek w tworzeniu złożeń.

Wspólne cechy amyloidu to:

- budowa β -strukturalna w badaniu dyfrakcji promieni X;
- zielona dwójłomność po zabarwieniu czerwienią Kongo w mikroskopie polaryzacyjnym;
- kwasochłonność po zabarwieniu eozyną i hematoksyliną;
- metachromazja (odmienna barwliwość) po zabarwieniu błękitem metylenowym w mikroskopii świetlnej.

Postacie amyloidozy różnią się budową białek tworzących włókna amyloidowe oraz odmiennym obrazem i przebiegiem klinicznym.

Amyloidoz AL (pierwotna)

Towarzyszy dyskrazji plazmocytów w wyniku powstania klonów tych komórek w szpiku kostnym. Złogi włókien amyloidowych składają się z monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin o masie ≤ 23 kDa, złożonych z fragmentów części zmiennej immunoglobulin. Występuje w przebiegu gammapatii monoklonalnych.

Amyloidoz AA (wtórna, reaktywna)

Następstwo przewlekłego zapalenia lub zakażenia. Włókna amyloidowe składają się z fragmentów o masie 8 kDa i pochodzą z osocznego prekursora amyloidu A o masie 12 kDa – białka SAA, które jest białkiem ostrej fazy, produkowanym w wątrobie i transportowanym w osoczu przez lipoproteiny o dużej gęstości (HDL_3). Wykazano, że nagły wzrost stężenia białek SAA i CRP wiąże się z szybkim gromadzeniem się złożeń amyloidu. Stężenia TNF- α i IL-18 w osoczu pacjenta z AA są znacznie zwiększone. TNF- α pobudza transkrypcję SAA w hepatocytach, aktywuje makrofagi konieczne do tworzenia włókien amyloidowych oraz uszkadza glikozaminoglikany, wspomagając w ten sposób powstawanie amyloidu. Wykazano, że duże stężenie TNF- α sprzyja rozwojowi amyloidozy, niezależnie od stężeń białek SAA i CRP.

Czynniki ryzyka:

- wiek >55 lat;
- czas trwania choroby podstawowej >8 lat;
- długo utrzymująca się biochemiczna i kliniczna aktywność choroby;
- współistniejące zakażenia bakteryjne.

Amyloidoz A β_2 M

Powstaje w następstwie długotrwałej dializoterapii. Prekursorem włókien amyloidoidowych jest β_2 -mikroglobulina.

Amyloidoz rodzinna

Większość postaci dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca i jest spowodowana przez mutacje genów kodujących różne białka, najczęściej transtyretynę (amyloidoz ATTR).

Obraz kliniczny [1]

Początek amyloidozy jest zazwyczaj nieuchwytny.

Amyloidoza AL

- powiększenie wątroby lub śledziony (często pierwszy objaw);
- obrzęki związane z białkomoczem i hypoalbuminemią oraz niewydolnością serca;
- objawy obwodowej neuropatii czuciowej, zespołu cieśni nadgarstka;
- biegunka lub zaparcie związane z dysfunkcją układu wegetatywnego;
- hipotensja ortostatyczna;
- objawy kardiomiopatii (u 50% chorych);
- powiększony język – objaw patognomoniczny (u 10% chorych);
- podbiegnięcia krwawe, zwłaszcza wokół oczu, wywołane absorpcją czynnika x przez włókna amyloidu;
- dystrofia paznokci.

Amyloidoza AA

Obraz kliniczny w chorobach reumatycznych bywa różny u poszczególnych chorych i zależy od nasilenia zmian w tkankach i narządach. Niekiedy AA nakłada się na już istniejące zmiany narządowe, powstające w przebiegu choroby podstawowej.

Objawy:

- zespół nerczycowy i postępująca niewydolność nerek, świadcząca o znacznym ich uszkodzeniu;
- biegunka i zespół złego wchłaniania jako objawy zespołu jelitowego w amyloidozie AA, będącego następstwem zmian w przewodzie pokarmowym;
- objawy kardiomiopatii (u 10% chorych);

Objawy pojawiają się zwykle w późnym okresie choroby i wiążą się z złym rokowaniem.

Amyloidoza A β ₂M

- zespół cieśni nadgarstka – zwykle pierwszy objaw;
- ból i obrzęk stawów, zwłaszcza dużych;
- patologiczne złamania kości.

Amyloidoza rodzinna ATTR

W każdej rodzinie choroba rozpoczyna się w podobnym wieku i objawia się neuropatią czuciową i ruchową (najpierw w kończynach dolnych) lub kardiomiopatią; często współistnieją obie manifestacje. Jedynym objawem zajęcia serca mogą być zaburzenia rytmu. Neuropatia autonomiczna objawia się zwykle biegunką i hipotensją ortostatyczną.

Diagnostyka [1]

Badania laboratoryjne:

- białkomocz (najczęstszy pierwszy objaw) – występuje w amyloidozie AL, AA i niektórych rzadkich postaciach rodzinnych;
- zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy;
- zwiększona aktywność enzymów cholestatycznych w surowicy – w amyloidozie AL;
- białka monoklonalne lub wolne łańcuchy lekkie w surowicy lub moczu – u 90% chorych na amyloidozę AL.

Badania morfologiczne

Najczęściej wykonuje się biopsję podskórnej tkanki tłuszczowej powłok brzusznych, ze względu na małą inwazyjność i dużą powtarzalność. Z pobranej tkanki tłuszczowej wykonuje się rozmaz, który po godzinnym suszeniu barwi się czerwieńią Kongo i ocenia w mikroskopie polaryzacyjnym. Pojawienie się zielonej

dwójłomności – w 60-70% amyloidozy AA oraz 80-90% amyloidozy AL lub ATTR – oznacza dodatni wynik biopsji.

W celu określenia typu amyloidozy wykonuje się badanie immunohistochemiczne z użyciem odpowiednich przeciwciał.

Przy podejrzeniu postaci rodzinnych można wykonać badania genetyczne.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego, wyniku badania histologicznego i immunohistochemicznego. Jeżeli podejrzewa się amyloidozę pomimo ujemnego wyniku biopsji podskórnej tkanki tłuszczowej powłok brzusznych, należy wykonać biopsję innego narządu, np. nerki lub wątroby.

Leczenie [1]

Leczenie choroby podstawowej w amyloidozie AA (wtórnej)

1. choroby reumatyczne, zwłaszcza RZS:
 - leki modyfikujące przebieg choroby zmniejszają stężenia białek SAA i CRP w osoczu, ale w wielu przypadkach są mało skuteczne w leczeniu amyloidozy lub przeciwwskazane. Stosowanie leków immunosupresyjnych (cyklofosfamid, chlorambucyl, azatiopryna) może zahamować rozwój amyloidozy;
 - blokery TNF- α i IL-6 zmniejszają stężenie białek SAA i CRP w osoczu oraz białkomocz, ale nie mają istotnego wpływu na gromadzenie się amyloidu.
2. rodzinna gorączka śródziemnomorska – kolchicyna *p.o.* 0,5-1 mg/d, stosowana przewlekłe (skuteczna w leczeniu amyloidozy również w przebiegu chorób reumatycznych) hamuje gromadzenie się amyloidu; szpiczak plazmocytowy (amyloidozę AL) – tylko u 50% chorych można zastosować agresywne leczenie melfalanem *i.v.*, a następnie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych.

Leczenie swoiste amyloidozy

1. zmniejszenie wytwarzania białek prekursorowych włókien amyloidu poprzez leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne (skuteczność niepotwierdzona);
2. hamowanie gromadzenia się amyloidu – kolchicyna *p.o.* 0,5-1 mg/d w monoterapii (przy niskim OB., małym stężeniu CRP w surowicy i nieobecności klinicznych objawów amyloidozy) lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w amyloidozie objawowej);
3. ortotopowy przeszczep wątroby w amyloidozie rodzinnej ATTR.

Leczenie zmian narządowych zależy od ich lokalizacji i objawów.

Rokowanie [1]

Średni czas przeżycia chorych z amyloidową AA szacuje się na 10 lat. Najczęstszą przyczyną zgonów jest niewydolność nerek.

Nieleczeni chorzy na amyloidozę AL przeżywają do roku od rozpoznania. Rokowanie pogarsza zajęcie serca.

2.2 Interwencja oceniana

2.2.1 Interwencje oceniane [ChPL] [2]

Chlorambucilum [2]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego.

Kod ATC: L01 AA 02

Produkt leczniczy Leukeran

Leukeran 2 mg tabletki powlekane.

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.03.1977.

Alkilacja zachodzi dzięki powstawaniu wysoce reaktywnego rodnika etylenoimoniowego. Przypuszczalny mechanizm działania polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etylenoimoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co w następstwie powoduje zaburzenia replikacji.

Leurekan wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej);
- niektórych postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma);
- przewlekłej białaczki limfatycznej;
- makroglobulinemii Waldenströma.

Tabela 4. Zestawienie zawierające substancje czynne oraz produkty wskazane w załączniku A1 do obwieszczenia, refundowane we wskazaniach pozarejestacyjnych

Substancja czynna	Wskazanie pozarejestacyjne	Liczba preparatów
Chlorambucilum	Leczenie amyloidozy	1 preparat zawierający Chlorambucilum

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. w załączniku A1 znajduje się 1 preparat (oceny w niniejszym opracowaniu) zawierających Chlorambucyl refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Tabela 5. Podsumowanie analizy wskazań

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Zakres wskazań rejestracyjnych zgodnie z ChPL	Analiza rozdzielności wskazania rejestracyjnego oraz refundowanego pozarejestacyjnego
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl.	5909990345618	Nowotwory złośliwe	Amyloidoza	Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa); Niektóre postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma); Przewlekła białaczka limfatyczna; Makroglobulinemia Waldenströma.	Wskazania są rozdzielne

2.2.2 Komparatory

Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2012 [3]:

- brotezonib ± deksametazon;
- brotezonib/ melfalan/ deksametazon;
- deksametazon/ interferon- α ;
- cyklofosfamid/ talidomid/ deksametazon;
- melfalan w wysokiej dawce + przeszczep komórek macierzystych;
- lenalidomid/ deksametazon;
- melfalan doustnie/ deksametazon;
- talidomid/ deksametazon;
- opieka paliatywna.

2.2.3 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Badania dwóch ostatnich lat, w większości wykonane u kilkudziesięciu chorych, potwierdziły skuteczność cyklofosfamidu, stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem lub lenalidomidem, w leczeniu pierwotnej amyloidozy (typ AL). Bardzo nieliczne badania, obejmujące małe grupy badanych lub opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność cyklofosfamidu i chlorambucilu w amyloidozie wtórnej (AA), np. w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Są to niezbyt drogie leki i stosowane są w leczeniu amyloidozy od wielu lat. Chlorambucil powinien być dostępny pacjentom za odpłatnością ryczałtową, a cyklofosfamid bezpłatnie.

Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię nt.

Lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zakres wnioskowanych wskazań pozarejestacyjnych do objęcia refundacją
60	Chlorambucilum	Leukeran, tabl. Powł., 2 mg, 25 tabl., EAN: 5909990345618	amyloidozą

Uzasadnienie

Oceniane leki w tych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną

2.2.4 Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 6 Interwencje stosowane obecnie w Polsce

Ekspert	Opinia
Prof. Witold Tlustochowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Inne leki immunosupresyjne, preferowane są cyklofosfamid i azatiopryna.

3 *Opinie ekspertów*

Tabela 7 Opinia Prof. Witold Tlustochowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii

	Stanowisko
Kluczowe przyczyny dla których oceniana technologia powinna być finansowana	„Zastosowanie chlorambucylu w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów zmniejszyło ilość amyloidozy w tej chorobie.”
Kluczowe przyczyny dla których oceniana technologia nie powinna być finansowana	„Dane są historyczne i niejednoznaczne. Istnieje ryzyko powodowania białaczki przez lek. W obecnej sytuacji gdy proces chorobowy może być opanowany przez inne leczenie (np. tuberkulostatyczne, metotreksatem w zapaleniach stawów, leczenie immunosupresyjne) rola leukanu jest niewielka.”
Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianych technologii.	„Powinien być refundowany w przypadkach zaawansowanej amyloidozy gdzie okazało się nieskuteczne lub przeciwwskazane inne leczenie immunosupresyjne (np. w niewydolności nerek przy przeciwwskazaniach do cyklofosfamidu).”
Oszacowana liczbę osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem	„Sporadyczne przypadki. Obecnie amyloidoza nie jest problemem w reumatologii.”

4 *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanych*

4.1 *Rekomendacje kliniczne [3,4]*

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia amyloidozy AL: Bird 2004 [4] i NCCN 2014 [3].

Rekomendacja NCCN 2014 została wydana przez National Comprehensive Cancer Network i dotyczy leczenia amyloidozy AL. Opracowanie powstało na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz opinii ekspertów. Zdaniem autorów brak jest wystarczających dowodów naukowych na wyznaczenie optymalnego schematu leczenia, dlatego też wszyscy pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych. Wymieniane schematy:

- Bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon
- Bortezomib ± deksametazon
- Bortezomib/melfalan/deksametazon
- Cyklofosfamid/talidomid/deksametazon
- Deksametazon/alfa-interferon
- Wysokie dawki melfalanu + przeszczep komórek macierzystych
- Lenalidomid/deksametazon
- Doustny melfalan/deksametazon
- Pomalidomide/deksametazon

Rekomendacja Bird 2004 powstała na podstawie przeglądu publikacji oraz opinii ekspertów. Cyklofosfamid w leczeniu amyloidozy AL jest stosowany w monoterapii, jak również wchodzi w skład kilku schematów chemioterapii: VBMCP (winkrystyna, karmustyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon), ABCM (doksorubicyna, bleomycyna, cyklofosfamid, mitomycyna) i VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon). Efekty kliniczne leczenia w monoterapii pojawiają się u 20-30% pacjentów po 12 miesiącach leczenia. Odnaleziono dowody wskazujące na bezcelowość stosowania schematu chemioterapii VBMCP w leczeniu amyloidozy AL. Nie odnaleziono dowodów, na podstawie których można rekomendować stosowanie schematów ABCM i VMCP.

4.2 *Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe ze względu na uwarunkowania prawne.

5 Finansowanie ze środków publicznych

5.1 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie pozytywnej opinii Rady analizowane produkty lecznicze uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją w zakresie wskazań pozarejestacyjnych.

Tabela 8 Dostępne produkty lecznicze

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, począwszy od 1 listopada 2014 r. lek **chlorambucilum jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie**. Cena detaliczna preparatu **Leukeran (chlorambucilum)** wynosi 272,39 PLN.

6 Wskazanie dowodów naukowych

6.1 Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy.

Celem wyszukiwania będzie również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych.

Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Szczegóły przedstawiono w załączniku 11.1. *Strategia wyszukiwania*.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE i EMBASE (via Ovid)
- Cochrane Library

Sprawdzone zostaną również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych
- Strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych;

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań z analizy dla chlorambucylu w leczeniu amyloidozy.

Tabela 9 Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu - chlorambucyl w leczeniu amyloidozy

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Komentarz
Populacja:	Pacjenci z amyloidozą	-	
Interwencja:	Chlorambucyl (w monoterapii lub z terapią towarzyszącą)		
Komparator:	Nie ograniczono	-	
Punkty końcowe:	Punkty końcowe istotne klinicznie	Punkty końcowe nieistotne klinicznie	Na etapie wyszukiwania nie ograniczono
Rodzaj badania:	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym); • badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne nie włączone do przeglądu systematycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia (farmakokinetyka, farmakodynamika). 	<ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączone zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. • Jeśli badania RCT z wnioskiem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Inne:	<ul style="list-style-type: none"> • badania pełnotekstowe; • jęz. angielski, polski 		

Nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego (z metaanalizą lub bez) ani niezależnych raportów HTA, oceniających zastosowanie chlorambucylu w leczeniu amyloidozy.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych obejmujących zastosowanie wnioskowanej technologii. Odnaleziono:

- 1 jednoramienne otwarte badanie bez grupy kontrolnej – badanie to dotyczyło młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a jedynie u 11 pacjentów na 79 biorących udział w badaniu wystąpiła wtórna amyloidoza – Savolainen 1999
- 8 opisów przypadków: Salah 2012, Millet 2009, Duarte 2006, Balakrishnan 2004, Mpofo 2003, Moraga 2001, Mody 1988, Berglund 1987.

6.2 Wyniki oceny efektywności klinicznej

6.2.1 Analiza skuteczności klinicznej

Badania jednoramienne:

Savolainen 1999

Jednoramienne otwarte badanie bez grupy kontrolnej mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii chlorambucylem u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Do badania zakwalifikowano 79 pacjentów u których rozpoczęto leczenie chlorambucylem w okresie 07.1982-08.1995. Osób z wtórną amyloidozą potwierdzoną biopsją było 11. Ich wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10 Wyniki u pacjentów z wtórną amyloidozą

Przed podaniem chlorambucylu	Wyniki w grudniu 1996
U 7 pacjentów białko obecne w moczu	U 4 brak białka w moczu
	U 1 poziom białka w moczu zmniejszył się z 16 g/l do 0,7 g/l
	U 1 przeprowadzono transplantację nerki
	1 pacjent zmarł (był chory na cukrzycę)
U 4 pacjentów brak białka w moczu	U 3 brak białka w moczu
	U 1 białko obecne w moczu

W badaniu 9 pacjentów na 11 po upływie 12-18 lat od wykrycia amyloidozy nadal żyło.

Opisy przypadków:

Salah 2012

Opis przypadku 74 letniego mężczyzny z amyloidozą migdałków oraz makroglobulinemią Waldenstroma. Po usunięciu migdałków mężczyznę poddano 6-miesięcznej chemioterapii (chlorambucyl 300 mg/m² + winkrystyna 1 mg/m² + prednizon 40 mg/m²). Badanie przeprowadzone po ukończonej chemioterapii wykazało częściową poprawę w odniesieniu do dysfagii oraz stanu odżywienia. Po 4 latach obserwacji nie odnotowano nawrotu choroby.

Millet 2009

Opis przypadku 40 letniej kobiety z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W trakcie choroby rozwinęła się amyloidoza AA z zajęciem nerek. Rozpoczęto terapię chlorambucylem w dawce 0,2 mg/kg/dzień, która została przerwana po 3 miesiącach z powodu zaburzeń pracy szpiku kostnego. Terapia przywróciła prawidłową pracę nerek, zanikł amyloid i białkomocz. Podczas następnych 14 lat obserwacji nie pojawiły się objawy RZS.

Duarte 2006

Opis przypadku 9 letniej dziewczynki, u której w wieku 3,5 lat zdiagnozowano systemowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Pomimo odbycia kilku cykli leczenia, nie udało się zapanować nad chorobą. W wieku 9 lat zdiagnozowano złogi amyloidu w nerkach. Zaprzesano wcześniej prowadzonego leczenia przeciwko MIZS (Metotreksat i Etanercept) i rozpoczęto terapię chlorambucylem i prednizonem. Chlorambucyl był podawany w: 1, 7 i 9 miesiącu terapii w dawce odpowiednio: 0,2; 0,1; i 0,08 mg/kg/dzień, prednizon podawano przez całą terapię (9 miesięcy) w dawce 1-0,25 mg/kg/dzień. Po 14 miesiącach od rozpoczęcia terapii pacjentka nie wykazywała żadnych objawów, normalizacja parametrów pracy nerek nastąpiła po 8 miesiącach leczenia.

Balakrishnan 2004

Opis przypadku 52 letniej kobiety, u której w wieku 31 lat zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów. Choroba była dobrze kontrolowana za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W marcu 1997 pojawił się białkomocz. Biopsja nerek wykazała amyloidozę. Początkowo terapię prowadzono za pomocą kolchicyny (0.5 mg/dzień), prednizonu (5 mg/dzień) i cyklofosfamidu (2 mg/kg/dzień). W październiku zaprzestano terapii cyklofosfamidem z powodu wystąpienia opornych owrzodzeń jamy ustnej i problemów z połykaniem. W lutym 1998 rozpoczęto terapię chlorambucylem w dawce 2 mg/dzień. Jednak terapię trzeba było zakończyć z powodu pojawienia się w sierpniu 1998 r. objawów leukopenii. Od września 1998 do maja 2000 próbowano przywrócić leczenie chlorambucylem, lecz od razu pojawiały się objawy leukopenii. U pacjentki rozwinęła się ostra białaczka szpikowa.

Mpofo 2003

Opis przypadku 53 letniego białego mężczyzny, który w wieku 32 lat rozpoczął terapię łuszczykowego zapalenia stawów. Rozpoczęto terapię z pomocą NSAIDs i rehabilitację ruchową. Z ich pomocą choroba znajdowała się pod kontrolą do wieku 43 lat, gdy nastąpiło zaostrzenie objawów choroby. Rozpoczęto terapię prednizonem w dawce 10 mg/dzień i sulfasalazyną, jednak nie było odpowiedzi na leczenie. W wieku 48 lat wystąpił białkomocz i zdiagnozowano amyloidozę. Złogi amyloidu znajdowały się w śledzionie, nerkach i wątrobie. Rozpoczęto terapię chlorambucylem w dawce 2 mg/dzień i stopniowo zwiększano ją o 2 mg/dzień co 6-8 tygodni, do maksymalnej dawki 8 mg/dzień. Terapię zaprzestano po trwającym 12 miesięcy zaniku objawów choroby. Taki stan utrzymał się przez rok od zakończenia terapii. U pacjenta nastąpiła znaczna poprawa objawów łuszczykowego zapalenia stawów.

Moraga 2001

Opis przypadku 72 letniego mężczyzny u którego zdiagnozowano olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic ze wtórną amyloidozą. Pomimo leczenia steroidami, chlorambucylem oraz kolchicyną, funkcja nerek ulegała pogorszeniu i na moment wydania publikacji pacjent był poddawany hemodializom.

Mody 1988

Opis przypadku 22 letniej kobiety od 6 lat leczonej na reumatoidalne zapalenie stawów. W styczniu 1980 zdiagnozowano u niej amyloidozę. W czerwcu rozpoczęto leczenie chlorambucylem w dawce 2 mg/dzień, którą zwiększono po 3 miesiącach do 4 mg/dzień, a następnie do 6 mg/dzień w listopadzie 1980 r. Leczenie zakończono w maju 1981 r. Funkcje czynnościowe nerek wróciły do normy, jednak biopsja w marcu 1982 r. wykazała oporność amyloidozy. Wyniki badań przeprowadzonych w sierpniu 1986 wykazały, że nerki funkcjonują prawidłowo.

Berglund 1987

W publikacji opisano 14 pacjentów z przewlekłą chorobą reumatyczną oraz amyloidozą która zajęła nerki. Leczeni byli cystostatykami alkilującymi w 22 okresach w cyklach trwających 6-30 miesięcy.

Tabela 11 Wyniki badania Berglund 1987

Lp	Interwencja	Długość cyklu (msc)	Efekt zdrowotny	Przeżycie (lata)
1	Cy	16	S	
	Cy	6	I	
	Cy	8	I	>17
2	Ch	16	I	
	Ch	6	P(RF)	4,5*
3	Cy	30	I	>14
4	Cy	8	I	11*
5	Cy	7	P	
	Ch	19	I	>13
6	Cy-Ch	19	I	
	Ch	13	S	>12
7	Cy-Ch	9	P(RF)	5,3*
8	Ch	7	P	7"
9	Ch	6	P	6"

10	Ch	12	I	
	Ch	11	P(RF)	
	Ch	12	I	>7
11	Ch	12	I	
	Ch	9	S	.6
12	Ch	6	I	>7
13	Ch	28	P(RF)	>7
14	Ch	12	I	>9

Cy – cyklofosfamid; Ch – chlorambucyl; I – poprawa; S – stabilizacja; P – progresja choroby lub osłabienie; P(RF) – progresja ale przy zmniejszonym współczynniku pogarszania funkcjonalności; * – śmierć; ” – transplantacja nerek

6.2.2 Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Savolainen 1999 u 16 pacjentów na 79 odstawiono chlorambucyl z powodu działań niepożądanych.

Tabela 12 działania niepożądane powodujące odstawienie chlorambucylu

Pacjent	Działanie niepożądane	Długość leczenia do momentu wystąpienia działania niepożądanego (msc)
1	Wysypka	1
2	Wysypka	1
3	Trombocytopenia	1,5
4	Leukopenia	2
5	Wysypka	2
6	Limfocytopenia	2,5
7	Leukopenia	2,5
8	Leukopenia i trombocytopenia	2,5
9	Wysypka	3
10	Leukopenia i trombocytopenia	3,5
11	Leukopenia i trombocytopenia	3,5
12	Leukopenia	5
13	Leukopenia	6,5
14	Trombocytopenia	10,5
15*	Leukopenia	18
16*	Leukopenia	33

* pacjenci u których wystąpiła wtórna amyloidoza

6.3 Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji chlorambucylu dokonano szczegółowego przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Tabela 13 możliwe działania niepożądane na podstawie ChPL Leukeran

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym

	leczeniu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja (zahamowanie czynności szpiku kostnego)
Często	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Nieodwracalna niewydolność szpiku kostnego
Jakkolwiek mielosupresja występuje często, zwykle jest odwracalna, gdy lek Leukeran jest odstawiony wystarczająco wcześnie	
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Reakcje alergiczne takie jak pokrzywka obrzęk narzynie i dróg oddechowych po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek; zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Napady padaczkowe u dzieci z zespołem nerczycowym
Rzadko	Ogniskowe i/lub uogólnione napady padaczkowe (pacjenci z drgawkami w wywiadzie mogą być szczególnie wrażliwi) u dzieci i dorosłych otrzymujących dobowe lecznicze dawki lub leczonych tzw. Metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek leku Leukeran
Bardzo rzadko	Zaburzenia motoryczne, włączając drżenia, mimowolne drgania mięśni i mioklonie nie będące napadami padaczkowymi; neuropatia obwodowa
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe włóknienie płuc; śródmiąższowe zapalenie płuc
Ciężkie śródmiąższowe włóknienie płuc opisywano niekiedy u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną w trakcie długotrwałego stosowania leku Leukeran. Włóknienie płuc może być odwracalne po odstawieniu leku Leukeran.	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Hepatotoksyczność; żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Reakcje alergiczne takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy po podaniu pierwszej lub kolejnych dawek; zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Rzadko opisywano progresję wysypki skórnej do stanów poważniejszych, włączając zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Rzadko	Gorączka polekowa

7 Ocena ekonomiczna

7.1 Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

7.2 Metodyka i model analizy ekonomicznej

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało 1 otwarte badanie jednoramienne (gdzie wyniki dotyczące wnioskowanej technologii dotyczyły jedynie 11 pacjentów na 79 którzy wzięli udział w badaniu) oraz 8 opisów przypadków.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych oraz badań niższej jakości zaprojektowanych aby ocenić efektywność wnioskowanej technologii przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.

Dane do analizy zaczerpnięto z jedyne odnalezionego badania – Savolainen 1999. W publikacji nie przedstawiono długości leczenia oraz dawkowania chlorambucylu dla wszystkich pacjentów z wtórną amyloidozą. Przyjmując założenie konserwatywne przyjęto maksymalny czas leczenia (20 msc) oraz maksymalną dawkę (0,2 mg/kg/dzień) jakie zaraportowano w badaniu.

Jednorazowa dawka zależy od masy ciała chorego, dlatego szacowany przeciętny koszt terapii z zastosowaniem chlorambucylu zależy od przyjętej w obliczeniach wartości średniej masy ciała pacjenta. Nie odnaleziono danych dotyczących średniej masy ciała pacjenta z amyloidozą w Polsce. Przyjęto założenie, że średnia masa ciała pacjenta z amyloidozą w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała osoby w populacji ogólnej Polski. Wartość tego parametru oszacowano z wykorzystaniem danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski [12] oraz stanu zdrowia dzieci i młodzieży w Polsce [13], a także liczebności populacji w poszczególnych przedziałach wiekowych [14]. (Tabela 14)

Na tej podstawie ustalono, iż średnia masa ciała pacjenta z amyloidozą, który wymaga leczenia wynosi 65,80 kg.

Ze względu na to, iż analizowany parametr obciążony jest w pewnym stopniu niepewnością oszacowania i ma wpływ na wyniki analizy, uwzględniono go jako jedną ze zmiennych w analizie wrażliwości, sprawdzając, jak zmieniają się wyniki końcowe analizy przy przyjęciu innych wartości parametru. Na potrzeby analizy przyjęto zmienność tego parametru w zakresie $\pm 20\%$ (minimalna i maksymalna średnia masa ciała), uzyskując w ten sposób bardzo szeroki rozrzut ocenianego parametru w zakresie ponad 25 kilogramów.

Tabela 14. Średnia masa ciała w populacji Polski

Grupa wiekowa	Populacja Polski (31 XII 2013) [14]	Średnia masa ciała [kg] [12, 13]	Średnia ważona masa ciała [kg]
0-9	3 940 567	20,13	65,80
10-19	3 955 168	55,84	
20-29	5 651 760	68,88	
30-39	6 239 471	73,12	
40-49	4 879 816	74,81	
50-59	5 536 118	74,80	
60-69	4 409 809	75,45	
70-79	2 399 808	72,85	
80-89	1 312 026	68,26	

Tabela 15. Wartość średniej masy ciała przyjęta w analizie

Parametr	Masa ciała [kg]	Źródło
Wartość minimalna	52,64	Założenie analizy (-20%)
Wartość średnia	65,80	GUS [12-14]
Wartość maksymalna	78,96	Założenie analizy (+20%)

Perspektywa

Ze względu na fakt, iż lek jest wydawany bezpłatnie, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Koszty

W niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, który uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii.

Ze względu na brak szczegółowych danych, koszt zużywanych leków oszacowano na podstawie wysokości limitu finansowania z aktualnego Obwieszczenia MZ (wyliczono średnią cenę za mg).

Tabela 16 Cena za mg leku na podstawie obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena za 1 mg substancji
Chlorambucilum	25 tabl.	241,48 PLN	272,39 PLN	272,39 PLN	bezpłatny	5,45 PLN

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych, z uwagi na fakt, że okres obserwacji w badaniu nie przekraczał jednego roku.

Efekty zdrowotne

W analizie przedstawiono wyniki jakie odnotowano w badaniu Savolainen 1999 u pacjentów z potwierdzoną amyloidozą wtórną.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy przyjęto identyczny jak czas trwania leczenia czyli 20 miesięcy.

7.3 Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy kosztów konsekwencji na podstawie badania Savolainen 1999 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Analiza kosztów-konsekwencji	chlorambucyl	
KOSZTY:		
Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	Minimalny	34 426,56
	Podstawowy	43 033,20
	maksymalny	51 639,84
EFEKTY:		
Liczba pacjentów bez białka w moczu	7/11	

Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 10

7.4 Ograniczenia i podsumowanie analizy ekonomicznej

Przeprowadzona analiza charakteryzuje się następującymi ograniczeniami:

- Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak wiarygodnych źródeł danych (randomizowanych badań kontrolnych) oceniających skuteczność leczenia chlorambucylem w porównaniu z komparatorami.
- Badanie Savolainen 1999, na podstawie którego przeprowadzono analizę ekonomiczną, obejmowało szerszą populację w stosunku do zlecenia MZ
- Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie maksymalnej dawki podanej w badaniu Savolainen 1999. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawkowania dla ocenianego wskazania (*off-label*).
- Założono brak modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia. Ponadto przyjęto stałe i niezmiennie w czasie *compliance* pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego

- Z uwagi na brak danych medycznych dotyczących poszczególnych pacjentów, masę ciała przyjęto na podstawie obliczeń własnych opierających się na danych z GUS, przy czym należy mieć na uwadze, że piśmiennictwo rozróżnia wartość współczynnika w zależności od płci.

Wobec powyższych ograniczeń, w rzeczywistości koszty mogą być odpowiednio wyższe/niższe od przedstawionych oszacowań, a wyniki analizy są obarczone dużą niepewnością.

Podsumowanie

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji na podstawie jedynego odnalezionego badania Savolainen 1999. Na podstawie analizy koszt terapii 1 pacjenta wyniósł 43 033,20 (34 426,56-51 639,84) PLN. Punkty końcowe w badaniu na podstawie, którego przeprowadzona była analiza to: liczba pacjentów bez białka w moczu równa 7 na 11 biorących udział w badaniu u których zdiagnozowano amyloidozę.

8 Ocena wpływu na budżet płatnika

Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego polega na przedstawieniu oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji (wybrane leki stosowane w niewydolności serca u dorosłych i dzieci) zgodnie z załącznikiem A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku, zwanego dalej Obwieszczeniem MZ.

8.1 Charakterystyka i oszacowanie wielkości populacji docelowej

Poniżej przedstawiono założenia i źródła danych dotyczących oceny liczebności populacji docelowej. Oszacowania populacji docelowej przedstawiono w wariantach najbardziej prawdopodobnym (wariant podstawowy), minimalnym oraz maksymalnym.

Założenia do wyliczenia populacji:

- występowanie RZS w populacji ogólnej 0,3-1,5% (min=0,3% podst=0,9%, max=1,5%)
- Występowanie AA w RZS 11%-30% (min=11% podst=20,5%, max=30%)
- Występowanie AL. 5/100 000 osób
- ludność Polski stan na 31.12.2013 (38 496 000 osób) (dane z GUS)

Tabela 18 Oszacowanie populacji

Wariant	Populacja
Minimalny	14 628
Podstawowy	72 950
Maksymalny	175 157

8.2 Wyniki analizy wpływu na budżet

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Założenia:

- dawkowanie zgodne z założeniami w analizie ekonomicznej (20 miesięcy, 0,2 mg/kg)
- cena leku za 1 mg substancji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. (Tabela 16)
- masa ciała zgodnie z założeniami w analizie ekonomicznej (65,80 kg)
- populacja zgodna z oszacowaniami własnymi (wartości przedstawione w Tabeli 18)
- horyzont czasowy wynosi 2 lata. Przyjęto założenie, że każdy pacjent ze zdiagnozowaną amyloidozą otrzyma chlorambucyl zgodnie z założonym dawkowaniem. W związku z brakiem danych dotyczących nowych rozpoznań, nie przewidziano zwiększania się populacji

Tabela 19 Wyniki analizy wpływu na budżet

	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	377 706 183,3	251 804 122,2	1 883 561 098	1 255 707 399	4 522 534 563	3 015 023 042

8.3 Ograniczenia i podsumowanie

Niniejsza ocena wpływu na budżet płatnika posiada liczne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników:

- Dane dotyczące leczenia chlorambucylem amyloidozy są ograniczone, gdyż analizowane wskazanie jest poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię. Także ekspert nie podaje konkretnych oszacowań. Przyjęto założenie konserwatywne, że wielkość populacji docelowej będzie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania, ponieważ wybór terapii w praktyce zależy głównie od lekarza prowadzącego.
- Założeniem analizy wpływu na budżet było, że każdy pacjent ze zdiagnozowaną amyloidozą będzie otrzymywał chlorambucyl przez 20 miesięcy, co w rzeczywistości nie będzie mieć miejsca
- Dawkowanie uwzględnione w analizie przyjęto na podstawie maksymalnej dawki podanej w badaniu Savolainen 1999. Należy nadmienić, że ChPL nie podaje dawkowания dla ocenianego wskazania (*off-label*).
- Jest to wskazanie pozarejestracyjne i nie jest to lek pierwszego wyboru we wnioskowej interwencji

Wobec powyższych ograniczeń, w rzeczywistości koszty mogą być odpowiednio wyższe/niższe od przedstawionych oszacowań, a wyniki analizy są obarczone dużą niepewnością.

Podsumowanie

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania chlorambucylu w amyloidozie z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w 1 i 2 roku koszty finansowania chlorambucylu w amyloidozie wyniosą odpowiednio około 1,89 (0,38-4,5) mld PLN oraz 1,26 (0,25-3,02) mld PLN

9 Podsumowanie

9.1 Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających chlorambucilum we wskazaniu pozarejestryjnym (leczenie amyloidozy) – tj. wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestryjnych dotychczas objętych refundacją, skierowaną na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Tabela 20. Produkty lecznicze zawierające substancje czynną chlorambucilum, wymienione w załączniku A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl. 5909990345618	233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl	Leczenie amyloidozy

Problem zdrowotny

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Amyloidozę dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Częstość występowania amyloidozy pierwotnej (AL) wynosi ~5/100 000. Rozpoczyna się zwykle po 40 rż.

Częstość amyloidozy wtórnej (AA) szacuje się na <1% przypadków przewlekłych chorób zapalnych, częściej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) niż w innych układowych chorobach tkanki łącznej, a także w przebiegu np. choroby Leśniowskiego i Crohna oraz przewlekłych ropni. W Polsce częstość amyloidozy AA w przebiegu RZS wynosi 11-30%. Rzadko występuje rodzinna postać amyloidozy, najczęściej związana z obecnością transtyretyny.

Oceniana technologia medyczna

Chlorambucyl należy do grupy farmakoterapeutycznej o nazwie – „Leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego”. Posiada kod ATC – L01 AA 02.

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.03.1977.

Alkilacja zachodzi dzięki powstawaniu wysoce reaktywnego rodnika etylenoimoniowego. Przypuszczalny mechanizm działania polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etylenoimoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co w następstwie powoduje zaburzenia replikacji.

Alternatywne technologie medyczne

Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2014:

- brotezoniob ± deksametazon;
- brotezoniob/ melfalan/ deksametazon;
- deksametazon/ interferon-α;
- cyklofosamid/ talidomid/ deksametazon;
- melfalan w wysokiej dawce + przeszczep komórek macierzystych;

- lenalidomid/ deksametazon;
- melfalan doustnie/ deksametazon;
- talidomid/ deksametazon;
- opieka paliatywna

Wyniki analizy klinicznej

Odnaleziono 1 jednoramienne otwarte badanie kliniczne odnoszące się do znacznie szerszej populacji niż wnioskowana, ale w publikacji były przedstawione wyniki dla omawianej technologii zastosowanej u 11 pacjentów na 79 włączonych do badania. Zidentyfikowano również 8 opisów przypadków dotyczących zastosowania chlorambucylu w terapii amyloidozy. We odnalezionych publikacjach był on wykorzystywany głównie w terapii pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i pojawiającym się w jego przebiegu amyloidozą wtórną. Użycie chlorambucylu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Analiza ekonomiczna

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji na podstawie jedyne odnalezionego badania Savolainen 1999. Na podstawie analizy koszt terapii 1 pacjenta wyniósł 43 033,20 (34 426,56-51 639,84) PLN. Punkty końcowe w badaniu na podstawie, którego przeprowadzona była analiza to: liczba pacjentów bez białka w moczu równa 7 na 11 biorących udział w badaniu u których zdiagnozowano amyloidozę.

Ze względu na znaczne ograniczenia i niepewność oszacowań wyniki analizy są obarczone dużą niepewnością.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania chlorambucylu w amyloidozie z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w 1 i 2 roku koszty finansowania chlorambucylu w amyloidozie wyniosą odpowiednio około 1,89 (0,38-4,5) mld PLN oraz 1,26 (0,25-3,02) mld PLN

Ze względu na znaczne ograniczenia i niepewność oszacowań wyniki analizy są obarczone dużą niepewnością.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia amyloidozy AL: Bird 2004 i NCCN 2012.

Rekomendacja NCCN 2012 została wydana przez National Comprehensive Cancer Network i dotyczy leczenia amyloidozy AL. Opracowanie powstało na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz opinii ekspertów. Trójlewkowa terapia z wykorzystaniem cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia amyloidozy AL, przy czym jej zastosowanie powinno być każdorazowo indywidualnie rozważane na podstawie rodzaju oraz nasilenia występujących objawów klinicznych.

Rekomendacja Bird 2004 powstała na podstawie przeglądu publikacji oraz opinii ekspertów. Cyklofosfamid w leczeniu amyloidozy AL jest stosowany w monoterapii, jak również wchodzi w skład kilku schematów chemioterapii: VBMCP (winkrystyna, karmustyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon), ABCM (doksorubicyna, bleomycyna, cyklofosfamid, mitomycyna) i VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon). Efekty kliniczne leczenia w monoterapii pojawiają się u 20-30% pacjentów po 12 miesiącach leczenia. Odnaleziono dowody wskazujące na bezcelowość stosowania schematu chemioterapii VBMCP w leczeniu amyloidozy AL. Nie odnaleziono dowodów, na podstawie których można rekomendować stosowanie schematów ABCM i VMCP.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

10 Piśmiennictwo

1. P. Gajewski, Interna Szczeklika 2013 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna;
2. ChPL Chlorambucilum;
3. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines) "Systemic Light Chain Amyloidosis" Version 1.2015. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014;
4. Bird, Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis, United Kingdom Myeloma Forum 2004, 125, 681–700;
5. H.A. Savolainen Chlorambucil in Severe Juvenile Chronic Arthritis: longterm Followup with Special Reference to Amyloidosis. J Rheumatol. 1999 Apr;26(4):898-903.
6. R.B. Salah, S. Marzouk, N. Kaddour, A. Khabir, T. Boudawara, Z. Bahloul. Tonsil amyloidosis revealing a Waldenström macroglobulinemia. Eur Arch Otorhinolaryngol (2012) 269:1301–1304.
7. C. Balakrishnan, Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukaemia in a Case of Rheumatoid Arthritis with Secondary Amyloidosis Treated with Chlorambucil, JAPI, VOL. 52, MAY 2004;
8. S.Mpofu, Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthritis, Rheumatology 2003;42:362–366.
9. I. Moraga, J.J. Sicilia, J. Blanco, I. Ubeda. Giant cell and renal amyloidosis report of a case. Clin Nephrol. 2001 Nov;56(5):402-6.
10. G.M. Mody, O.L. Meyers. Clinical regression of amyloid nephropathy in a patient with rheumatoid arthritis. S Afr Med J. 1988 Jan 9;73(1):55-6.
11. K. Berglund, C. Keller, H. Thysell. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. Annals of the Rheumatic Disease, 1987; 46, 757-762.
12. GUS – Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. - http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
13. GUS - Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. - http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziwy_w_polsce_2009.zip
14. GUS – Stan i struktura ludności na rok 2013 - <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
15. Opinia Witolda Tłustochowicza, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
16. Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
17. Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
18. Stosowanie chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-20/2013

11 Załączniki

Strategię wyszukiwania w bazach medycznych skonstruowano za pomocą haseł tematycznych MESH oraz za pomocą odpowiednich synonimów do danej substancji (wszystkie zidentyfikowane nazwy handlowe). Podczas testowej strategii wyszukiwania nie uwzględniono wyników, które generowały wartości zerowe.

11.1 Strategia wyszukiwania publikacji dla: chlorambucylu

Tabela 21. Medline (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania 04.11.2014)

1	Chlorambucil.mp. or exp Chlorambucil/	4741
2	(leukeran or wellcome brand of chlorambucil or nsc 3088 or glaxo wellcome brand of chlorambucil or chlorbutin or cb 1348 or nsc-3088 or lympholysin or ambochlorin or chloraminophene or nsc3088 or chlorambucil or cb-1348 or cb1348 or glaxosmithkline brand of chlorambucil).ab,kf,kw,ot,ti.	2932
3	exp Amyloidosis/ or Amyloidosis.mp.	24381
4	(AMYLOID or LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS or PARAPROTEINEMIAS).ab,kf,kw,ot,ti.	60316
5	1 or 2	4793
6	3 or 4	73845
7	5 and 6	81

Tabela 22. EmBase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania 05.11.2014)

1	exp amyloidosis/ or Amyloidosis.mp.	27356
2	(amyloid* or lymphoproliferative disorders or paraproteinemias).ti,hw,ab,kw.	92016
3	(leukeran or wellcome brand of chlorambucil or nsc 3088 or glaxo wellcome brand of chlorambucil or chlorbutin or cb 1348 or nsc-3088 or lympholysin or ambochlorin or chloraminophene or nsc3088 or chlorambucil or cb-1348 or cb1348 or glaxosmithkline brand of chlorambucil).ti,hw,ab,kw.	11127
4	Chlorambucil.mp. or exp chlorambucil/	11120
5	3 or 4	11127
6	1 or 2	94509
7	5 and 6	380

Tabela 23. Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 04.11.2014)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	68
#2	Amyloidosis*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158
#3	#1 or #2	170
#4	MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees	229
#5	Chlorambuc*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	487
#6	#4 or #5	501
#7	#3 and #6	2