



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

CYCLOPHOSPHAMIDUM

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.3.2016

Data ukończenia: marzec 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Amyloidoza AL	Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
SIADH	Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VCD	Cyclophosphamid+bortezomib+deksametazon

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem decyzyjny	5
3.1. Technologia wnioskowana	6
3.1.1. Informacje podstawowe	6
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
3.2. Problem zdrowotny	8
3.3. Technologie alternatywne	8
3.4. Opinie eksperckie	8
3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	8
4. Analiza kliniczna	10
4.1. Metodologia analizy klinicznej	10
4.2. Analiza skuteczności	11
4.3. Bezpieczeństwo	12
4.4. Ograniczenia	14
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	15
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	16
6. Kluczowe informacje i wnioski	16
7. Źródła	17
8. Załączniki	20

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-03-11
PLA.4600.167.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

CYCLOPHOSPHAMIDUM w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie 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 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Cyclophosphamidum	ENDOXAN, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
ENDOXAN, tabl. drażowane, 50 mg (Cyclophosphamidum)	Baxter Poland Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną: *cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza*.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie 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 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Dodatkowe informacje:

Raport ten stanowi uaktualnienie raportu z 24 stycznia 2014 r. AOTM-RK-434-20/2013 dotyczącego stosowania chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych (amyloidoza) i powinien być razem z nim czytany.

Ze względu na pilny charakter zlecenia, nie wystąpiono z prośbami o opinie do ekspertów klinicznych w przedmiotowej sprawie.

3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną: cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza. Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ (PLA.4600.167.2016.1.ISU).

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	zawartość opakowania	Kod EAN
Cyclophosphamidum	ENDOXAN, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. w załączniku A1 znajduje się 1 preparat zawierający cyclophosphamidum, refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych, tj. choroby autoimmunizacyjne; **amyloidoza**; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ¹, produkt ENDOXAN (Cyclophosphamidum, tabl. drażowane, 50 mg) objęty zleceniem MZ refundowany jest w leczeniu nowotworów złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (terminy wejścia w życie decyzji refundacyjnej: 01.03.2016 r.), jak również w zakresie wskazań pozarejestacyjnych (terminy wejścia w życie decyzji refundacyjnej: 01.05.2014 r., 01.07.2014 r., 01.01.2015 r.).

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (poz. 27)

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego ENDOXAN (cyclophosphamidum, tabl. drażowane, 50 mg).

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – cyclophosphamidum, tabl. drażowane, 50 mg (ChPL ENDOXAN).

Kategoria	Opis												
Substancja czynna	Cyclophosphamidum												
Kod ATC	L01 AA 01												
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego												
Postać farmaceutyczna	Drażetki												
Droga podania	doustnie												
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.												
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Białaczki: ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/lifocytowa i białaczka szpikowa. - Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi, - Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsaka Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera. - Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów. Jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa. 												
Dawkowanie	<p>Endoxan powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu. Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamid w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia. Dawka musi być ustalana dla każdego pacjenta indywidualnie.</p> <p>Zaleca się następujące dawkowanie:</p> <p><u>Leczenie chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada 120 do 240 mg/m² powierzchni ciała) na dobę. - w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400 do 600 mg/m² powierzchni ciała) w odstępach od 2 do 5 dni. - w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² powierzchni ciała) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni. <p><u>Czas trwania leczenia:</u> Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3–4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi.</p> <p><u>Specjalne zalecenia dawkowania:</u> Wytuczne dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba leukocytów/μl</th> <th>Liczba płytek krwi/μl</th> <th>Dawka cyklofosfamid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>4 000</td> <td>>100 000</td> <td>100% wyliczonej dawki</td> </tr> <tr> <td>4 000 – 2 500</td> <td>100 000 – 50 000</td> <td>50% wyliczonej dawki</td> </tr> <tr> <td><2 500</td> <td><50 000</td> <td>Wstrzymanie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualna decyzja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie skojarzone z innymi lekami mielosupresyjnymi może wymagać dostosowania dawki. Szczególnie zaleca się stosowanie najmniejszej dawki leku cytostatycznego. W przypadku leków cytotoksycznych stosowanych jednocześnie należy odnosić się do odpowiedniej tabeli dostosowywania dawkowania do odpowiedniej liczby krwinek na początku cyklu.</p> <p>Zalecenia odnośnie dostosowywania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby: Ciężka niewydolność</p>	Liczba leukocytów/ μ l	Liczba płytek krwi/ μ l	Dawka cyklofosfamid	>4 000	>100 000	100% wyliczonej dawki	4 000 – 2 500	100 000 – 50 000	50% wyliczonej dawki	<2 500	<50 000	Wstrzymanie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualna decyzja
Liczba leukocytów/ μ l	Liczba płytek krwi/ μ l	Dawka cyklofosfamid											
>4 000	>100 000	100% wyliczonej dawki											
4 000 – 2 500	100 000 – 50 000	50% wyliczonej dawki											
<2 500	<50 000	Wstrzymanie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualna decyzja											

Kategoria	Opis
	<p>wątroby wymaga zmniejszenia dawki. W przypadku stężenia bilirubiny wynoszącego 3,1 do 5 mg/100ml dawka powinna być zmniejszona o 25%.</p> <p><u>Zalecenia odnośnie dostosowywania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek</u> W przypadku wskaźnika przesączania kłębuszkowego poniżej 10 ml/min. dawkę należy zmniejszyć o 50%. Cyklofosfamid jest usuwany dializą.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u>: Zgodnie z przyjętym schematem leczenia u dzieci i młodzieży zaleca się takie same dawkowanie jak u osób dorosłych.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku lub osoby osłabione</u>: Ogólnie wybór dawki dla osób w podeszłym wieku powinien być rozważny, należy brać pod uwagę częstsze zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca, jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.</p>

3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas dwukrotnie oceniono skuteczność stosowania cyclophosphamidum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w amyloidozie (AOTM-OT-434-6/2012, AOTM-RK-434-20/2013). Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące cyclophosphamidum we wskazaniu innym niż ujęte w ChPL

Dokumenty, nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji / Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2012 z dnia 27 marca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w schorzeniach reumatologicznych, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p><u>Zalecenia</u>: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego cyklofosfamidum w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i amyloidozy oraz azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u>: Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Cyklofosfamid jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza powikłanych amyloidozą, oraz w układowych chorobach tkanki łącznej.</p>
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	<p><u>Zalecenia</u>: 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</p> <p><u>Uzasadnienie</u>: Badania dwóch ostatnich lat, w większości wykonane u kilkudziesięciu chorych, potwierdziły skuteczność cyklofosfamidum, stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i bortezom bem lub lenalidomidem, w leczeniu pierwotnej amyloidozy (typ AL). Bardzo nieliczne badania, obejmujące małe grupy badanych lub opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność cyklofosfamidum 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.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p><u>Zalecenia</u>: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i amyloidozy.</p> <p><u>Uzasadnienie</u>: Cyklofosfamid jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza powikłanych amyloidozą oraz w układowych chorobach tkanki łącznej. Stosowanie cyklofosfamidum jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego finansowania.</p>

3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.

3.3. Technologie alternatywne


Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2012 (wg raportu Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.):

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

3.4. Opinie eksperckie

W poniższej tabeli przedstawiono opinie eksperckie otrzymane w ramach opracowania z 2014 r. (AOTM-RK-434-20/2013).

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii

Ekspert	Stanowisko własne
Prof. Witold Tlustochowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Amyloidoza jest grupą chorób w których wspólną cechą jest gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek zwanych amyloidem. Cyklofosfamid i chlorambucil mają zastosowanie w amyloidozie wtórnej w przebiegu przewlekłego zapalenia stawów (np. reumatoidalne zapalenie, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa), można też rozważyć w pierwotnej w przebiegu gammopatii monoklonalnych. Obecnie w schorzeniach reumatycznych występowanie tego powikłania jest bardzo rzadkie ze względu na skuteczne leczenie głównie metotreksatem. W leczeniu preferowana jest kolchicyna ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Leki powinny być refundowane za odpłatnością ryczałtową.
	Zarówno chlorambucyl jak i cyklofosfamid powinny być finansowane ze środków publicznych gdyż są to tanie leki i stosowane w leczeniu amyloidozy od wielu lat są skuteczne. Jednak jedynie chlorambucyl jest stosowany w amyloidozie AA. W dużo częstszej amyloidozie AL ma zastosowanie cyklofosfamid. Lek ten w połączeniu z bortezonem i sterydami daje bardzo dobre i głębokie remisje przy zastosowaniu w pierwszej linii terapii. Amyloidoza to rzadka choroba i brak w Polsce statystyk, ale szacunkowo jest to około 300–400 pacjentów rocznie i ci obywatele powinni mieć zagwarantowane leczenie przez państwo.

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza, przeprowadzonego w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono dodatkowe 4 rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych, oparte na dowodach naukowych, dotyczące leczenia amyloidozy AL: BHS 2015, BCSH 2015, Mayo Clinic 2015, NCCN 2014. Wytyczne wskazują na możliwość stosowania cyclophosphamidum w różnych schematach trójlekowych (bortezomib+cyclophosphamidum+deksametazon, cyclophosphamidum+talidomid+deksametazon, lenalidomid+cyclophosphamidum+deksametazon) w leczeniu amyloidozy AL.

Tabela 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne stosowania cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza – aktualizacja

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku														
BHS 2015, Belgian Hematological Society, Belgia	Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych	Wytyczne uznają jako złoty standard leczenie AL z użyciem melfalanu (10 mg/m ² /dzień, przez 1–4 dni) i wysokich dawek deksametazonu (doustnie, 40 mg/dzień, przez 1–4 dni) co 28 dni do uzyskania trwałej remisji w maksymalnym okresie 12 miesięcy. Wytyczne wskazują, że cyclophosphamidum w kombinacji z bortezomem i deksametazonem (VCD) może być potencjalnym nowym standardem w pierwszej linii leczenia u znacznej liczby pacjentów z amyloidozą AL.														
BCSH 2015, British Society for Haematology, Wielka Brytania	Leczenie amyloidozy AL	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych (metodologia GRADE)	Talidomid w kombinacji z cyklofosfamidem (cyclophosphamidum) i deksametazonem jest skuteczny w leczeniu amyloidozy AL (siła dowodów GRADE: 1c)														
Mayo Clinic 2015, USA	Leczenie amyloidozy AL	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych	<p><u>Terapia początkowa u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu autologicznych komórek macierzystych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamidum w terapii trójlekowej z talidomidem i deksametazonem – potencjalnie korzystna jako terapia pierwszego rzutu (siła dowodów: IV B) ▪ Cyclophosphamidum w terapii trójlekowej z lenalidomidem i deksametazonem – nie zalecana jako terapia pierwszego rzutu (siła dowodów: III C) ▪ Cyclophosphamidum w terapii trójlekowej z bortezomibem i deksametazonem – ten schemat terapii może być stosowany u nowo zdiagnozowanych pacjentów oraz u pacjentów z nawrotami, jednak schemat ten nie był systematycznie badany (siła dowodów: IV B) <p><u>Terapia bez użycia ASCT u chorych z amyloidozą AL z podstawową chorobą limfoproliferacyjną lub gammopatią monoclonalną IgM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamidum w terapii trójlekowej z bortezomibem i deksametazonem w pierwszej linii leczenia – potencjalne korzyści dla pacjenta (siła dowodów: V B) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Rodzaj dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>III</td> <td>Poprawnie zaprojektowane badania pseudoeksperymentalne, takie jak: nierandomizowane, z kontrolowaną grupą badawczą, „pre-post”, kohortowe, czasowe lub typu „matched case-control series”</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Poprawnie zaprojektowane badania nieeksperymentalne, takie jak: porównawcze i korelacyjne badania opisowe i analizy przypadku</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Opisy przypadków, serii przypadków, przykłady kliniczne</td> </tr> <tr> <td>Stopień wiarygodności dowodów</td> <td>Stopień rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Dowody na poziomie II, III i IV, oraz wyniki generalnie zgodne ze sobą.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Dowody na poziomie II, III i IV, oraz wyniki nie są ze sobą zgodne.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Rodzaj dowodów	III	Poprawnie zaprojektowane badania pseudoeksperymentalne, takie jak: nierandomizowane, z kontrolowaną grupą badawczą, „pre-post”, kohortowe, czasowe lub typu „matched case-control series”	IV	Poprawnie zaprojektowane badania nieeksperymentalne, takie jak: porównawcze i korelacyjne badania opisowe i analizy przypadku	V	Opisy przypadków, serii przypadków, przykłady kliniczne	Stopień wiarygodności dowodów	Stopień rekomendacji	B	Dowody na poziomie II, III i IV, oraz wyniki generalnie zgodne ze sobą.	C	Dowody na poziomie II, III i IV, oraz wyniki nie są ze sobą zgodne.
Poziom dowodów	Rodzaj dowodów																
III	Poprawnie zaprojektowane badania pseudoeksperymentalne, takie jak: nierandomizowane, z kontrolowaną grupą badawczą, „pre-post”, kohortowe, czasowe lub typu „matched case-control series”																
IV	Poprawnie zaprojektowane badania nieeksperymentalne, takie jak: porównawcze i korelacyjne badania opisowe i analizy przypadku																
V	Opisy przypadków, serii przypadków, przykłady kliniczne																
Stopień wiarygodności dowodów	Stopień rekomendacji																
B	Dowody na poziomie II, III i IV, oraz wyniki generalnie zgodne ze sobą.																
C	Dowody na poziomie II, III i IV, oraz wyniki nie są ze sobą zgodne.																
NCCN 2014, National Comprehensive Cancer Network, USA	Leczenie amyloidozy AL	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych	Nie ma wystarczających danych, aby wskazać optymalne leczenie amyloidozy, zatem wszyscy pacjenci powinni być leczeni w ramach badania klinicznego, gdy to możliwe (siła rekomendacji: 2A – dowody niższej jakości, konsensus NCCN o tym, że interwencja jest właściwa). Cyclophosphamidum występuje w terapiach trójlekowych w trzech kombinacjach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezom b/cyclophosphamidum/deksametazon 														

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamidum/talidomid/deksametazon ▪ Lenalidomid/cyclophosphamidum/deksametazon

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r., analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed (11.03.2016), Embase i Cochrane Library (14.03.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-RK-434-20/2013, tj. od listopada 2013 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje 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.

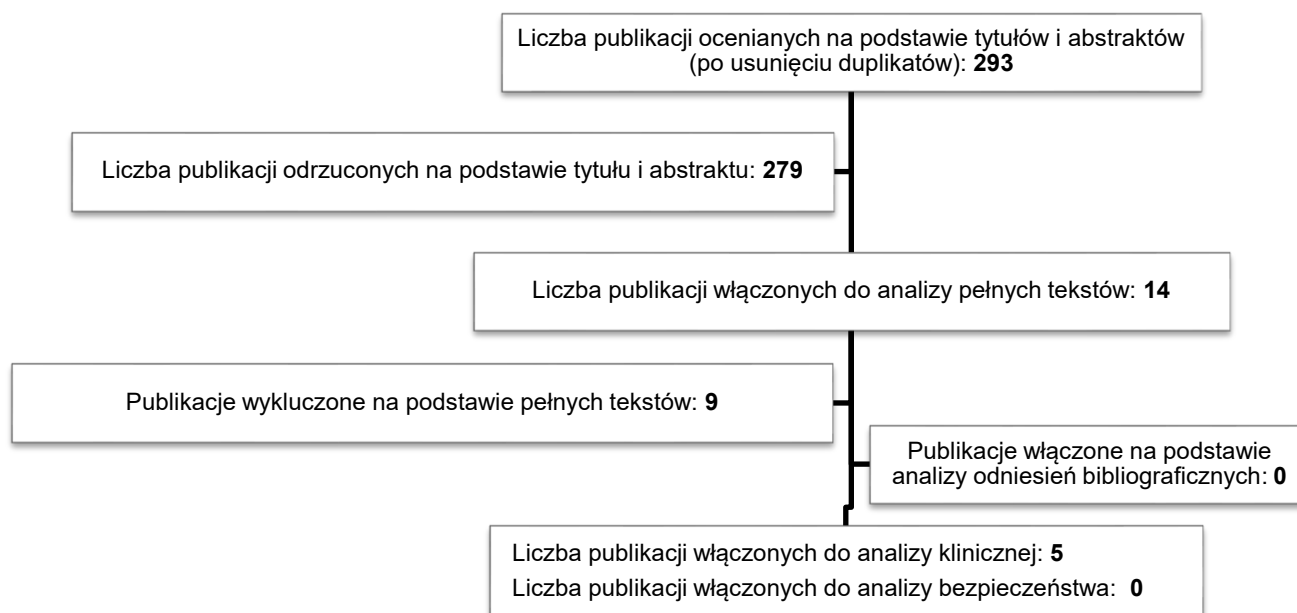
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Przeprowadzona strategia wyszukiwania stanowi aktualizację strategii zastosowanej w raporcie Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z amyloidozą	Udział pacjentów z amyloidozą AL w kohorcie – powyżej 50%.
<u>Interwencja</u> : cyclophosphamidum w postaci doustnej (tabletki)	Wykluczano publikacje, w których cyclophosphamidum stosowano w innych formach podaniach
<u>Komparator</u> : dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośredniego porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.

4.2. Analiza skuteczności

Poniższy rozdział stanowi aktualizację raportu Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.

Cyclophosphamidum jest substancją czynną stosowaną w leczeniu amyloidozy w zestawieniach z innymi lekami. Obecnie badane są różne kombinacje, m.in. z bortezomidem, deksametazonem, rytuksymabem czy talidomidem w terapiach skojarzonych dwu- lub trójlekowych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono 5 badań obserwacyjnych, retrospektywnych, dotyczących stosowania cyclophosphamidum w leczeniu amyloidozy AL (Kikukawa 2015, Palladini 2015, Sissoko 2015, Jaccard 2014, Venner 2014). Opisy badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opisy badań uwzględnionych w analizie skuteczności

Badanie	Opis
Kikukawa 2015	<p>Rodzaj badania: retrospektywne (2010–2013), jednośrodkowe (Japonia), rejestr pacjentów</p> <p>Populacja: pacjenci z amyloidozą AL (n=8); 5 mężczyzn i 3 kobiety, średni wiek: 61,8 lat (zakres: 50–76 lat)</p> <p>Interwencja: cyclophosphamidum + bortezomib + deksametazon</p> <p>Dawkowanie: 5 tygodniowy cykl terapeutyczny obejmujący schemat leczenia: 1,3 mg/m² bortezomibu i 300 mg/m² a bo 200 lub 300 mg/osobę cyclophosphamidum w dniach: 1, 5, 15 i 22, oraz 8-20 mg deksametazonu w dniach: 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23. Dodatkowo podawano acyclovirum (200 mg) w profilaktyce półpaśca.</p> <p>Wyniki: całkowita odpowiedź na leczenie wynosiła 100%. U 4 pacjentów (50%) uzyskano całkowitą remisję choroby, u 2 (25%) – bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie, a u 2 pacjentów (25%) – częściową odpowiedź na leczenie.</p> <p>U 83% pacjentów (5/8) uzyskano odpowiedź na leczenie na poziomie narządowym (serce i/lub nerki).</p> <p>Jeden pacjent zmarł na skutek nagłego zatrzymania akcji serca miesiąc po unormowaniu poziomu AL w surowicy krwi, prawdopodobnie z powodu poddania pacjenta przeszczepowi allogenicznych komórek macierzystych i zastosowaniu u niego wysokich dawek melfalanu.</p> <p>Po zastosowaniu schematu cyclophosphamidum + bortezomib + deksametazon uzyskano wysoką wskaźników hematologicznych w ciągu 2–3 miesięcy.</p>

Badanie	Opis
Palladini 2015	<p>Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne, dane zbierane prospektywnie (2006–2013), jednośrodkowe (USA)</p> <p>Populacja: pacjenci z amyloidozą AL układową (n=230) leczeni terapią pierwszego rzutu: cyclophosphamidum + bortezom b + deksametazon.</p> <p>Interwencja: cyclophosphamidum + bortezomib + deksametazon;</p> <p>Dawkowanie: cyclophosphamidum: doustnie 300 mg/m² tygodniowo u wszystkich pacjentów; bortezomib: 1,6 mg/m², 1 x tydz. lub 1,3 mg/m², 2 x tydz. u 16% pacjentów oraz 1,3 mg/m², 1 x tydz. lub 1,0 mg/m², 2 x tydz. u 42% pacjentów; deksametazon: przynajmniej 80 mg tygodniowo u 80 % (184) pacjentów.</p> <p>Wyniki: Uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie na poziomie wskaźników hematologicznych wynoszącą 60%. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z obciążeniami kardiologicznymi została osiągnięta u 17% pacjentów, a z obciążeniami nerek – u 25% pacjentów. Pacjenci z zaawansowanym obciążeniem serca (III stopień) (stężenie peptydu natriuretycznego typu B > 8500 ng/l) uzyskiwali niższe wskaźniki odpowiedzi (42%, bardzo dobra odpowiedź częściowa ≥ 23%), a niższy czas przeżycia (mediana, 7 miesięcy).</p>
Sissoko 2015	<p>Rodzaj badania: obserwacyjne, retrospektywne, dane zbierane prospektywnie (1996–2012), jednośrodkowe (USA).</p> <p>Populacja: pacjenci z amyloidozą AL (n=95); średni wiek w momencie diagnozy – 66 lat (zakres: 38–89 lat), 56% mężczyzn. Obciążenia narządowe: nerki (51%), serce (40%), węzły chłonne (25%) i przewód pokarmowy (17%).</p> <p>Interwencja: w celach analitycznych wyodrębniono 5 grup terapeutycznych: #1 wysoka dawka melfalanu + przeszczep allogenicznych komórek macierzystych, #2 bortezom b, #3 rytuksymab, #4 środki immunomodulujące i #5 środki alkilujące nie używane w transplantologii (melfalan lub cyclophosphamidum).</p> <p>Dawkowanie: cyclophosphamidum – w standardowej dawce (nie sprecyzowano)</p> <p>Wyniki: Odpowiedź na leczenie analizowano u 46 pacjentów po roku 2003. Ogólny odsetek odpowiedzi hematologicznej i bardzo dobra częściowa lub całkowita odpowiedź hematologiczna, wynosiła odpowiednio: wysokie dawki melfalanu + przeszczep komórek macierzystych – 100%, 80%; bortezomib – 82%, 27%; rytuksymab – 80%, 27%; środki immunomodulujące – 75%, 0%; i środki alkilujące w dawkach standardowych (melfalan lub cyclophosphamidum) – 63%, 19%. Podsumowując, 5-letni czas przeżycia był istotnie wyższy u pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie na poziomie wskaźników hematologicznych niż u pacjentów, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie (79,2 ± 8,5% vs. 41 ± 14,9%).</p>
Jaccard 2014	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, wielośrodkowe, typu case-series</p> <p>Populacja: pacjenci z wysokiego ryzyka kardiologiczną postacią amyloidozy AL, uprzednio nie leczeni terapią trójlekową: bortezomib+cyclophosphamidum+deksametazon (n=60)</p> <p>Interwencja: bortezomib+cyclophosphamidum+deksametazon (bortezom b – 1,0–1,5 mg/m², 1 x tydz. w dniach: 1, 8, 15 i 22 w schemacie 4- lub 5-tygodniowym lub 2 x tydz. w dniach: 1, 4, 8 i 11 w schemacie 3-tygodniowym; z jednoczesnym podaniem doustnym deksametazonu – 10 lub 20 mg, 4–8 dawek, i cyclophosphamidum – 300mg/m² (max. 500 mg) w dniach: 1, 8 i 15).</p> <p>Wyniki: Mediana okresu obserwacji dla całej kohorty wynosiła 11,8 miesięcy. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 68%. W analizie przełomowej, stwierdzono, że u pacjentów, którzy przeżyli więcej niż 3 miesiące, wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 86%. Reakcja sercowa wystąpiła u 32% pacjentów. Szacowany wskaźnik rocznego całkowitego przeżycia wniósł 57% dla całej kohorty. 40% (n=24) pacjentów zmarło podczas trwania terapii.</p>
Venner 2014	<p>Rodzaj badania: Badanie kohortowe, dwuramienne, jednośrodkowe (Wie ka Brytania), prowadzone w latach 2008–2012.</p> <p>Populacja: 138 pacjentów z amyloidozą AL</p> <p>Interwencja: cyclophosphamidum+bortezom b+deksametazon (CVD) (n=69) vs. cyclophosphamidum+talidomid+deksametazon (CTD) (n=69).</p> <p>Wyniki: Na podstawie ITT, uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie u 71,0% w grupie CVD w stosunku do 79,7% w grupie CTD (p=0,046). Roczne całkowite przeżycie wynosiło 65,2% w grupie CVD i 66,7% w grupie CTD (p=0,87). Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 28,0 miesięcy w grupie CVD i 14,0 miesięcy w grupie CTD (p=0,039).</p> <p>W analizie przełomowej ocenianych punktów końcowych wykonana w 6 miesiącu terapii wykazała, że: Całkowita odpowiedź na leczenie wynosiła 59,6% w grupie CVD i 34,0% w grupie CTD (p=0,03). Roczne całkowite przeżycie wynosiło 96% w grupie CVD i 92% w grupie CTD (p=0,4). Mediana przeżycia bez progresji nie została osiągnięta w grupie CVD, a w grupie CTD wyniosła 19,2 miesiąca (p=0,028).</p>

4.3. Bezpieczeństwo

Rozdział ten stanowi uzupełnienie wcześniejszego raportu Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r., w zakresie oceny bezpieczeństwa.

4.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL ENDOXAN)

U pacjentów leczonych jedynie produktem Endoxan toksyczności zależne od dawki to zahamowanie czynności szpiku kostnego i urotoksyczność. Odpowiednie stosowanie mesny (Uromitexan) lub duże nawodnienie mogą znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz. Inne często występujące działania niepożądane to łysienie, mdłości i wymioty.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Endoxan. Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 8. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych cyclophosphamidum (ChPL ENDOXAN)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenia
Niezbyt często	Zapalenie płuc, Sepsa
Bardzo rzadko	Szok septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	Nowotwory wtórne, Nowotwór pęcherza, Zmiany mielodysplastyczne, Nowotwór dróg moczowych, Ostra białaczka
Bardzo rzadko	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, Leukopenia, Neutropenia
Często	Gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Trombocytopenia, Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicy, Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	Immunosupresja
Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne, Reakcje nadwrażliwości
Bardzo rzadko	Szok anafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Zaburzenia owulacji, Zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych
Rzadko	Nieodwracalne zaburzenia owulacji
Bardzo rzadko	SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Anoreksja
Rzadko	Odwodnienie
Bardzo rzadko	Zatrzymanie płynów, Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Zawroty głowy
Bardzo rzadko	Drgawki, Parestezja, Zaburzenia smaku, Encefalopatia wątrobowa
Zaburzenia oka	
Rzadko	Niewyraźne widzenie
Bardzo rzadko	Upośledzenie wzroku, Zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kardiomiopatia, Niewydolność serca, Tachykardia
Rzadko	Niemiarowość, Niemierność komorowa, Niemierność nadkomorowa
Bardzo rzadko	Migotanie przedsionków, Migotanie komór, Dusznicza bolesna, Zawał serca, Zatrzymanie serca, Zapalenie mięśnia sercowego, Zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	
Rzadko	Krwawienie
Bardzo rzadko	Choroba zakrzepowo-zatorowa, Zmiany w ciśnieniu krwi, Skurcz oskrzeli, Duszność, Kaszel, Zapalenie płuc śródmiąższowe, Zapalenie płuc, Przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, Toksyczny obrzęk płuc, Wysięk opłucnowy, Niewydolność oddechowa, Ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS), Niespecyficzne zaburzenia płuc, Niedotlenienie narządów i tkanek, Nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Mdłości, Wymioty

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Rzadko	Biegunka, Zapalenie jamy ustnej, Zaparcie, Ból brzucha
Bardzo rzadko	Puchlina brzuszna, Owrzodzenie, Krwotoczne zapalenie okrężnicy, Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, Zapalenie wątroby
Bardzo rzadko	Zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żyłno-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), Powiększenie wątroby, Żółtaczką, Uczynienie wirusa zapalenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie
Niezbyt często	Łysina
Rzadko	Wysypka, Zapalenie skóry, Stan zapalny skóry
Bardzo rzadko	Zespół Stevens'a -Johnson'a , Martwica naskórka, Ciężkie reakcja skórne, Odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, Świąd zapalny, Rumień w miejscu naświetlania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	
Bardzo rzadko	Rozpad mięśni prążkowanych, Kurcz
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zapalenie pęcherza, Krwinkomocz
Często	Krwotoczne zapalenie pęcherza, Krew w moczu
Bardzo rzadko	Krwawienie z cewki moczowej, Obrzęk ściany pęcherza, Zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza, Niewydolność nerek, Zaburzona czynność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy, Zaburzenia owulacji, Brak miesiączki
Rzadko	Trwale: Oligospermia, Azoospermia, Brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Dreszcze, Stany astenii, Zmęczenie, Osłabienie, Złe samopoczucie, Zapalenie błony śluzowej
Rzadko	Ból w piersiach
Bardzo rzadko	Ból głowy, Ból, Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły, Niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zmiany w EKG, Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. LVEF – Left ventricular ejection fraction), Zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
Rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Zwiększenie: AsPAT, AlAT, gamma-GT (Gamma-glutamylotranspeptydaza), Fosfatazy alkalicznej, Bilirubiny
Bardzo rzadko	Zwiększenie masy ciała, Spadek ciśnienia krwi, Zwiększenie wartości kreatyniny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo rzadko	Zapalenie skóry po napromienianiu

4.4. Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszego raportu jest brak randomizowanych badań prospektywnych, szczególnie III fazy, dotyczących stosowania cyclophosphamidu w leczeniu amyloidozy.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania w obrocie aptecznym dla produktu leczniczego ENDOXAN zawierającego substancję czynną cyclophosphamidum². Produkt ENDOXAN jest obecnie finansowany w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych, a ponadto w ramach leków stosowanych w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniach określonych stanem klinicznym.

Tabela 9. Produkt leczniczy ENDOXAN refundowany w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę²

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażnowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist, po 10 szt.), 5909990240814	2016-03-01	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki a kilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0
		2016-03-01 – dla zakresu wskazań rejestracyjnych objętych refundacją, 2014-05-01/2014-07-01/2015-01-01 – dla zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją		72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; matoplytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania w katalogu leków stosowanych w chemioterapii dla produktu leczniczego ENDOXAN zawierającego substancję czynną cyclophosphamidum³.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (poz. 27)

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (poz. 27)

Tabela 10. Produkt leczniczy ENDOXAN refundowany w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990240814	2016-01-01	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, 5909990240913	2016-01-01	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml, 5909990241019	2016-01-01		54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 2013–2015 dla substancji czynnej cyclophosphamidum (Endoxan, tabletki drażowane, 50 mg) na podstawie danych uzyskanych z komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. W poniższej tabeli zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na brak możliwości rozróżnienia dla jakich wskazań produkty zawierające cyclophosphamidum były wydawane, odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej analizy wpływu na budżet NFZ.

Tabela 11. Zestawienie wydatków NFZ na substancję czynną cyclophosphamidum (Endoxan, tabletki drażowane, 50 mg) w latach 2013–2015 w obrocie aptecznym oraz w katalogu chemioterapii we wszystkich refundowanych wskazaniach

Produkt	Rok	Obrót apteczny		Katalog chemioterapii		Razem	
		Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ	Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ	Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990240814	2013	8 068,96	704 081,29	928,94	59 582,33	8 997,90	763 663,62
	2014	7 392,76	639 919,11	1016,41	74 507,74	8 409,17	714 426,85
	2015*	5 909,68	510 394,43	822,81	60 858,25	6 732,49	571 252,68

*dane za okres: styczeń – listopad

6. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.03.2016, znak PLA.4600.167.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 11.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną: *cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza*.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie 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 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Dodatkowe informacje: Raport ten stanowi uaktualnienie raportu z 24 stycznia 2014 r. AOTM-RK-434-20/2013 dotyczącego stosowania chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych (amyloidoza) i powinien być razem z nim czytany.

Problem zdrowotny

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.

Technologie alternatywne

Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2012 (wg raportu Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.):

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania systematycznego odnaleziono 5 badań obserwacyjnych, retrospektywnych, dotyczących stosowania cyclophosphamidum w leczeniu amyloidozy AL (Kikukawa 2015, Palladini 2015, Sissoko 2015, Jaccard 2014, Venner 2014). Cyclophosphamidum jest substancją czynną stosowaną w leczeniu amyloidozy w zestawieniach z innymi lekami. Obecnie badane są różne kombinacje, m.in. z bortezomidem, deksametazonem, rytuksymabem czy talidomidem w terapiach skojarzonych dwu- lub trójlekowych.

Analiza bezpieczeństwa

Rozdział ten stanowi uzupełnienie wcześniejszego raportu Agencji AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r., w zakresie oceny bezpieczeństwa.

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Endoxan (50 mg tabletki draż.) odnotowano, że u pacjentów leczonych jedynie produktem Endoxan toksyczności zależne od dawki to zahamowanie czynności szpiku kostnego i urotoksyczność. Odpowiednie stosowanie mesny (Uromitexan) lub duże nawodnienie mogą znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz. Inne często występujące działania niepożądane to łysienie, mdłości i wymioty.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: amyloidoza, przeprowadzono w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-RK-434-20/2013 z 24 stycznia 2014 r.). Odnaleziono dodatkowe 4 rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych, oparte na dowodach naukowych, dotyczące leczenia amyloidozy AL: BHS 2015, BCSH 2015, Mayo Clinic 2015, NCCN 2014. Wytyczne wskazują na możliwość stosowania cyclophosphamidum w różnych schematach

trójlekowych (bortezomib+cyclophosphamidum+deksametazon, cyclophosphamidum+talidomid+deksametazon, lenalidomid+cyclophosphamidum+deksametazon) w leczeniu amyloidozy AL.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Pro Produkt ENDOXAN jest obecnie finansowany w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych, a ponadto w ramach leków stosowanych w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniach określonych stanem klinicznym.

7. Źródła

- AOTM-OT-434-6/2012** Leki stosowane w schorzeniach reumatologicznych poza wskazaniami objętymi Charakterystyką Produktu Leczniczego: azatiopryna, metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklofosfamid. Warszawa, 23 marzec 2012
- AOTM-RK-434-20/2013** 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. Warszawa, 24 stycznia 2014 r.
- BCSH 2015** Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J i wsp., 2015. Guidelines on the management of AL amyloidosis. British Journal of Haematology, 2015, 168, 186–206
- BHS 2015** Beel K, Vekemans M-C, Bries G. i wsp., 2015. Diagnosis and treatment of AL Amyloidosis in 2015: Consensus guidelines of the Belgian Hematological Society. Belg J Hematol 2015;6(5):187-94
- ChPL ENDOXAN Jaccard 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego ENDOXAN
Jaccard, A., R. L. Comenzo, P. Hari, i wsp., 2014. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naive patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). Haematologica 99:1479-1485.
- Kikukawa 2015** Kikukawa, Y., H. Yuki, S. Hirata, i wsp., 2015. Combined use of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone induces favorable hematological and organ responses in Japanese patients with amyloid light-chain amyloidosis: a single-institution retrospective study. Int. J. Hematol. 101:133-139.
- Mayo Clinic 2015** Dispenzieri, A. i wsp., 2015. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clinic Proceedings 90:1054-1081.
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis, version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (dostęp: 15.03.2016)
- NCCN 2012** NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology "Systemic Light Chain Amyloidosis" 2012
- Palladini 2015** Palladini, G., S. Sachchithanantham, P. Milani, i wsp., 2015. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezom b, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 126:612-615.
- Sissoko 2015** Sissoko, M., V. Sanchorawala, D. Seldin, B i wsp., 2015. Clinical presentation and treatment responses in IgM-related AL amyloidosis. Amyloid 22:229-235
- Venner 2014** Venner, C. P., J. D. Gillmore, S. Sachchithanantham, i wsp., 2014. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezom b and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. Leukemia 28:2304-2310.

8. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 11.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#11	Search (((("Amyloidosis"[Mesh]) OR Amyloidos*[Title/Abstract])) AND (((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR (((((((((((Cyclophosphane[Title/Abstract]) OR Cytophosphan[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((alkyrozan[Title/Abstract]) OR carloxan[Title/Abstract]) OR ciclofosfamida[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR clafen[Title/Abstract]) OR cyclo-cell[Title/Abstract]) OR cycloblastin[Title/Abstract]) OR cycloblastine[Title/Abstract]) OR cyclofos amide[Title/Abstract]) OR cyclofosamid[Title/Abstract]) OR cyclofosamide[Title/Abstract]) OR cyclophar[Title/Abstract]) OR cyclophosphamid[Title/Abstract]) OR cyclophosphamides[Title/Abstract]) OR cyclophosphan[Title/Abstract]) OR cyclophosphane[Title/Abstract]) OR cyclostin[Title/Abstract]) OR cycloxan[Title/Abstract]) OR cyphos[Title/Abstract]) OR cytophosphan[Title/Abstract]) OR cytophosphane[Title/Abstract]) OR cytozan[Title/Abstract]) OR cytozan lyophilized[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((endocyclo phosphate[Title/Abstract]) OR endoxan[Title/Abstract]) OR endoxana[Title/Abstract]) OR enduxan[Title/Abstract]) OR genoxal[Title/Abstract]) OR ledoxan[Title/Abstract]) OR ledoxina[Title/Abstract]) OR mitoxan[Title/Abstract]) OR neosan[Title/Abstract]) OR neosar[Title/Abstract]) OR noristan[Title/Abstract]) OR procytox[Title/Abstract]) OR procytoxiide[Title/Abstract]) OR semdoxan[Title/Abstract]) OR sendoxan[Title/Abstract]) OR syklofosamid[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2013/11/01	46
#10	Search (((("Amyloidosis"[Mesh]) OR Amyloidos*[Title/Abstract])) AND (((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR (((((((((((Cyclophosphane[Title/Abstract]) OR Cytophosphan[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((a kyroxan[Title/Abstract]) OR carloxan[Title/Abstract]) OR ciclofosfamida[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR clafen[Title/Abstract]) OR cyclo-cell[Title/Abstract]) OR cycloblastin[Title/Abstract]) OR cycloblastine[Title/Abstract]) OR cyclofos amide[Title/Abstract]) OR cyclofosamid[Title/Abstract]) OR cyclofosamide[Title/Abstract]) OR cyclophar[Title/Abstract]) OR cyclophosphamid[Title/Abstract]) OR cyclophosphamides[Title/Abstract]) OR cyclophosphan[Title/Abstract]) OR cyclophosphane[Title/Abstract]) OR cyclostin[Title/Abstract]) OR cycloxan[Title/Abstract]) OR cyphos[Title/Abstract]) OR cytophosphan[Title/Abstract]) OR cytophosphane[Title/Abstract]) OR cytozan[Title/Abstract]) OR cytozan lyophilized[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((endocyclo phosphate[Title/Abstract]) OR endoxan[Title/Abstract]) OR endoxana[Title/Abstract]) OR enduxan[Title/Abstract]) OR genoxal[Title/Abstract]) OR ledoxan[Title/Abstract]) OR ledoxina[Title/Abstract]) OR mitoxan[Title/Abstract]) OR neosan[Title/Abstract]) OR neosar[Title/Abstract]) OR noristan[Title/Abstract]) OR procytox[Title/Abstract]) OR procytoxiide[Title/Abstract]) OR semdoxan[Title/Abstract]) OR sendoxan[Title/Abstract]) OR syklofosamid[Title/Abstract]))	256
#9	Search (((("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cyclophosphamid*[Title/Abstract]) OR (((((((((((Cyclophosphane[Title/Abstract]) OR Cytophosphan[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((alkyrozan[Title/Abstract]) OR carloxan[Title/Abstract]) OR ciclofosfamida[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR clafen[Title/Abstract]) OR cyclo-cell[Title/Abstract]) OR cycloblastin[Title/Abstract]) OR cycloblastine[Title/Abstract]) OR cyclofos amide[Title/Abstract]) OR cyclofosamid[Title/Abstract]) OR cyclofosamide[Title/Abstract]) OR cyclophar[Title/Abstract]) OR cyclophosphamid[Title/Abstract]) OR cyclophosphamides[Title/Abstract]) OR cyclophosphan[Title/Abstract]) OR cyclophosphane[Title/Abstract]) OR cyclostin[Title/Abstract]) OR cycloxan[Title/Abstract]) OR cyphos[Title/Abstract]) OR cytophosphan[Title/Abstract]) OR cytophosphane[Title/Abstract]) OR cytozan[Title/Abstract]) OR cytozan lyophilized[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((endocyclo phosphate[Title/Abstract]) OR endoxan[Title/Abstract]) OR endoxana[Title/Abstract]) OR enduxan[Title/Abstract]) OR genoxal[Title/Abstract]) OR ledoxan[Title/Abstract]) OR ledoxina[Title/Abstract]) OR mitoxan[Title/Abstract]) OR neosan[Title/Abstract]) OR neosar[Title/Abstract]) OR noristan[Title/Abstract]) OR procytox[Title/Abstract]) OR procytoxiide[Title/Abstract]) OR semdoxan[Title/Abstract]) OR sendoxan[Title/Abstract]) OR syklofosamid[Title/Abstract]))	276 076
#8	Search (((((((((((((((endocyclo phosphate[Title/Abstract]) OR endoxan[Title/Abstract]) OR endoxana[Title/Abstract]) OR enduxan[Title/Abstract]) OR genoxal[Title/Abstract]) OR ledoxan[Title/Abstract]) OR ledoxina[Title/Abstract]) OR mitoxan[Title/Abstract]) OR neosan[Title/Abstract]) OR neosar[Title/Abstract]) OR noristan[Title/Abstract]) OR procytox[Title/Abstract]) OR procytoxiide[Title/Abstract]) OR semdoxan[Title/Abstract]) OR sendoxan[Title/Abstract]) OR syklofosamid[Title/Abstract]))	211 199

ID	Kwerenda	Trafienia
#7	Search (((((((((((((((((((alkyrozan[Title/Abstract]) OR carlozan[Title/Abstract]) OR ciclofosfamida[Title/Abstract]) OR ciclofen[Title/Abstract]) OR ciclofenal[Title/Abstract]) OR clafen[Title/Abstract]) OR cyclo-cell[Title/Abstract]) OR cycloblastin[Title/Abstract]) OR cycloblastine[Title/Abstract]) OR cyclofos amide[Title/Abstract]) OR cyclofosamid[Title/Abstract]) OR cyclofosamide[Title/Abstract]) OR cyclophar[Title/Abstract]) OR cyclophosphamid[Title/Abstract]) OR cyclophosphamides[Title/Abstract]) OR cyclophosphan[Title/Abstract]) OR cyclophosphane[Title/Abstract]) OR cyclostin[Title/Abstract]) OR cyclostan[Title/Abstract]) OR cyphos[Title/Abstract]) OR cytophosphan[Title/Abstract]) OR cytophosphane[Title/Abstract]) OR cytozan[Title/Abstract]) OR cytozan lyophilized[Title/Abstract]	1 201
#6	Search (((((((((((((((((((Cyclophosphane[Title/Abstract]) OR Cytophosphan[Title/Abstract]) OR Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]) OR Cytozan[Title/Abstract])	1 490
#5	Search Cyclophosphamid*[Title/Abstract]	42 201
#4	Search "Cyclophosphamide"[Mesh]	48 685
#3	Search ("Amyloidosis"[Mesh]) OR Amyloidos*[Title/Abstract]	25 587
#2	Search Amyloidos*[Title/Abstract]	19 234
#1	Search "Amyloidosis"[Mesh]	20 858

EMBASE 14.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp amyloidosis/	29198
2	"amyloidos*".ti,ab,kw.	19069
3	amyloidoma.ti,ab,kw.	270
4	beta fibrillosis.ti,ab,kw.	4
5	paraamyloidosis.ti,ab,kw.	0
6	amyloid tumor.ti,ab,kw.	80
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	31653
8	exp cyclophosphamide/	147952
9	"cyclophosphamid*".ti,ab,kw.	47365
10	Cyclophosphane.ti,ab,kw.	69
11	Cytophosphan.ti,ab,kw.	1
12	Endoxan.ti,ab,kw.	170
13	Neosar.ti,ab,kw.	25
14	NSC-26271.ti,ab,kw.	0
15	NSC26271.ti,ab,kw.	0
16	Procytox.ti,ab,kw.	1
17	Sendoxan.ti,ab,kw.	1
18	B-518.ti,ab,kw.	17
19	B518.ti,ab,kw.	6
20	Cytozan.ti,ab,kw.	633
21	alkyrozan.ti,ab,kw.	0
22	ciclofosfamida.ti,ab,kw.	14
23	ciclofen.ti,ab,kw.	0
24	ciclofenal.ti,ab,kw.	0
25	clafen.ti,ab,kw.	0
26	cyclo-cell.ti,ab,kw.	0
27	cycloblastin.ti,ab,kw.	0
28	cycloblastine.ti,ab,kw.	1
29	cyclofos amide.ti,ab,kw.	0
30	cyclofosamid.ti,ab,kw.	5
31	cyclofosamide.ti,ab,kw.	77

ID	Kwerenda	Trafienia
32	cyclophar.ti,ab,kw.	0
33	cyclophosphamid.ti,ab,kw.	247
34	cyclophosphamides.ti,ab,kw.	36
35	cyclophosphan.ti,ab,kw.	52
36	cyclophosphane.ti,ab,kw.	69
37	cyclostin.ti,ab,kw.	0
38	cycloxan.ti,ab,kw.	0
39	cyphos.ti,ab,kw.	12
40	cytophosphan.ti,ab,kw.	1
41	cytophosphane.ti,ab,kw.	0
42	endocyclo phosphate.ti,ab,kw.	0
43	endoxan.ti,ab,kw.	170
44	endoxana.ti,ab,kw.	1
45	enduxan.ti,ab,kw.	0
46	genoxal.ti,ab,kw.	3
47	ledoxan.ti,ab,kw.	0
48	ledoxina.ti,ab,kw.	0
49	mitoxan.ti,ab,kw.	1
50	neosan.ti,ab,kw.	0
51	neosar.ti,ab,kw.	25
52	noristan.ti,ab,kw.	3
53	procytox.ti,ab,kw.	1
54	procytoxide.ti,ab,kw.	0
55	sendoxan.ti,ab,kw.	0
56	sendoxan.ti,ab,kw.	1
57	syklofosfamid.ti,ab,kw.	0
58	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	152611
59	7 and 58	1093
60	exp meta analysis/	105138
61	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	115111
62	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	95057
63	or/60-62	205415
64	cancerlit.ab.	670
65	cochrane.ab.	50886
66	embase.ab.	51055
67	(psychlit or psyclit).ab.	962
68	(psychinfo or psycinfo).ab.	11924
69	(cinahl or cinhal).ab.	15513
70	science citation index.ab.	2499
71	bids.ab.	446
72	or/64-71	80947
73	reference lists.ab.	12152
74	bibliograph\$.ab.	15322
75	hand-search\$.ab.	5575

ID	Kwerenda	Trafienia
76	manual search\$.ab.	3386
77	relevant journals.ab.	960
78	or/73-77	33516
79	data extraction.ab.	14791
80	selection criteria.ab.	23294
81	79 or 80	36688
82	review.pt.	1963700
83	81 and 82	17792
84	letter.pt.	799576
85	editorial.pt.	472551
86	animal/	974403
87	human/	14055262
88	86 not (86 and 87)	679610
89	or/84-85,88	1941464
90	63 or 72 or 78 or 83	244379
91	90 not 89	236735
92	clinical trial/	808893
93	randomized controlled trial/	379955
94	randomization/	67102
95	single blind procedure/	21623
96	double blind procedure/	119665
97	crossover procedure/	46223
98	placebo/	238936
99	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	130152
100	Rct.tw.	19475
101	Random allocation.tw.	1392
102	Randomly allocated.tw.	22832
103	Allocated randomly.tw.	1964
104	(allocated adj2 random).tw.	551
105	Single blind\$.tw.	15847
106	Double blind\$.tw.	141517
107	((treble or triple) adj blind\$).tw.	499
108	Placebo\$.tw.	211715
109	prospective study/	319016
110	or/92-109	1464209
111	case study/	34600
112	Case report.tw.	263870
113	abstract report/	3 227
114	letter/	780 063
115	or/111-114	1 075 086
116	110 not 115	1 427 047
117	59 not 91	1 075
118	59 not 116	939
119	117 or 118	1 082
120	limit 59 to yr="2013 -Current"	303
121	119 and 120	301

COCHRANE 14.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	72
#2	Amyloidos*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
#3	#1 or #2	156
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4 054
#5	Cyclophosphami*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 938
#6	#4 or #5	8 235
#7	#3 and #6	7

Załącznik 2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyny wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Cibeira, M. T. and J. Blade. 2015. Upfront CyBorD in AL amyloidosis. Blood 126:564-566	Publikacja stanowi komentarz dotyczący innego badania
Cibeira, M. T., A. Oriol, J. J. Lahuerta, M. V. Mateos, R. J. de la, M. T. Hernandez, M. Granell, L. C. Fernandez de, J. F. San Miguel, and J. Blade. 2015. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Br. J. Haematol. 170:804-813.	Odmienne niż wnioskowana droga podania: cyclophosphamidum podawany dożylnie.
Cornell, R. F., X. Zhong, C. rce-Lara, i wsp., 2015. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. Bone Marrow Transplant 50:914-917	Odmienne niż wnioskowana droga podania: cyclophosphamidum podawany dożylnie.
Gertz, M. A. 2014. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am. J. Hematol. 89:1132-1140.	Publikacja stanowi przegląd ekspercki.
Mahmood, S. 2014. Update on treatment of light chain amyloidosis. Haematologica 99:209-221.	Publikacja stanowi przegląd ekspercki.
Palladini, G. 2015. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Expert Review of Cardiovascular Therapy 13:1195-1211.	Publikacja stanowi przegląd ekspercki.
Perry, M., A. Delarche, D. Ribes, i wsp., 2014. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone is highly effective in patients with monoclonal Ig deposit-related glomerulopathy and indolent non-Hodgkin lymphomas. Am. J. Hematol. 89:969-973.	Liczba pacjentów z amyloidozą AL. poniżej 50% w kohorcie.
Raschle, J. 2014. A single-centre cohort of patients with systemic light chain AL-amyloidosis treated with conventional chemotherapy or with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Swiss Medical Weekly 144:w13922.	Badanie nie dotyczy przedmiotowego wskazania.
Yusuf, S. W. 2014. Cardiac amyloidosis. Expert Review of Cardiovascular Therapy 12:265-277.	Publikacja stanowi przegląd ekspercki.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.