



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

Chlorambucyl w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych

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

Nr: BOR.434.27.2016

Data ukończenia: listopad 2016

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.

Wykaz wybranych skrótów

AA	Amyloidoza wtórna
AL	Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich, amyloidoza pierwotna
ATTR	Amyloidoza transtyretynowa, amyloidoza rodzinna
auto-HCT	autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyBorD	schemat: cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny	5
2.2. Technologia oceniania	9
2.2.1. Informacje podstawowe	9
2.2.2. Wskazania zarejestrowane	9
2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
2.3. Technologie alternatywne	10
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	10
2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
3. Analiza kliniczna	13
3.1. Metodologia analizy klinicznej	13
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	14
3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	15
3.2.2. Opinie eksperckie	16
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	19
5. Kluczowe informacje i wnioski	20
6. Źródła	23
7. Załączniki	24
7.1. Poprzednie opracowania	24
7.2. Strategie wyszukiwania Agencji	24
7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	25

1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece, 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Chlorambucyl	Amyloidoza

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

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:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających chlorambucyl – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją
Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl., 5909990345618	Nowotwory złośliwe	Amyloidoza

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Leukeran, tabl. powł., 2 mg	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wie ka Brytania

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej chlorambucyl w leczeniu amyloidozy.

Dodatkowe informacje:

Chlorambucyl w ocenianym wskazaniu był już przedmiotem oceny Agencji, raporty nr: AOTM-BP-434-5/2014 „Stosowanie chlorambucylu w leczeniu amyloidozy” oraz AOTM-RK-434-20/2013 „Stosowanie chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich. Do opracowania analitycznego włączono 2 opinie eksperckie otrzymane w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorambucyl. Pismem z dnia 20 października 2016 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.87.2016 2016.3515.PD z 20.10.2016 r.).

2.1. 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 (tabela poniżej).

Tabela 1. 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	F brynogen A α (wariant Leu 554)	Rodzinna skrobiawica z nefropatią
Alys	Lizozym (wariant Thr 56)	Rodzinna skrobiawica z nefropatią
A β_2 M	β_2 – mikroglobulina	Długotrwała dializoterapia
Skrobiawica miejscowa		

Nazwa	Budowa włókien	Manifestacja kliniczna
A β	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

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

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.

Etiologia i patogeneza

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 złogów.
- 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.

Amyloidoza 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.

Amyloidoza 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 (HDL₃). Wykazano, że nagły wzrost stężenia białek SAA i CRP wiąże się z szybkim gromadzeniem się złogów 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.

Amyloidoza A β ₂M

Powstaje w następstwie długotrwałej dializoterapii. Prekursorem włókien amyloidoidowych jest β ₂-mikroglobulina.

Amyloidoza rodzinna

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

Obraz kliniczny

Początek amyloidozy jest zazwyczaj nieuchwytny.

Amyloidoza AL

- powiększenie wątroby lub śledziony (często pierwszy objaw);
- obrzęki związane z białkomoczem i hipoalbuminemią 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

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 czerwienią 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

Leczenie amyloidozy AL (pierwotnej)

1. Wysokodawkowana chemioterapia (melfalan) wspomagana autologicznym przeszczepem szpiku komórek krwiotwórczych (auto-HCT).
2. U chorych niekwalifikujących się do auto-HCT (ok. 75% wszystkich dorosłych chorych) stosuje się schematy oparte na lekach przeciwspiczkowych i deksametazonie – najczęściej w pierwszej linii: melfalan, deksametazon lub cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon. Ponadto stosuje się leki immunomodulujące (talidomid, lanalidomid, pomalidomid).
3. W leczeniu opornej lub nawrotowej skrobiawicy AL stosuje się również ww. schematy, zwłaszcza z użyciem bortezomibu lub leków immunomodulujących, jeśli nie były wcześniej stosowane.
4. Leczenie wspomagające powikłań narządowych, zwłaszcza niewydolności nerek i serca.

Leczenie choroby podstawowej w amyloidozie AA (wtórnej)

5. 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;
 - inhibitory TNF- α i IL-6 zmniejszają stężenie białek SAA i CRP w osoczu oraz białkomocz, ale nie mają istotnego wpływu na gromadzenie się amyloidu.
6. 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 wtórnej

- zmniejszenie wytwarzania białek prekursorowych włókien amyloidu poprzez leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne (skuteczność niepotwierdzona);
- 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);
- ortotopowy przeszczep wątroby w amyloidozie rodzinnej ATTR.

Leczenie zmian narządowych zależy od ich lokalizacji i objawów.

Rokowanie

Średni czas przeżycia chorych z amyloidową AA szacuje się na ok. 10 lat. Najczęstszą przyczyną zgonów jest niewydolność nerek. Nieleczeni chorzy na amyloidozę AL przeżywają do roku od rozpoznania. Rokowanie pogarsza zajęcie serca.

(Interna Szczeklika 2015)

2.2. Technologia oceniania

2.2.1. Informacje podstawowe

Chlorambucyl

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.

(ChPL Leukeran)

2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Chlorambucyl wskazany jest do leczenia następujących chorób:

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

(ChPL Leukeran)

2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Przejrzystości dotychczas dwukrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania chlorambucylu w leczeniu amyloidozy. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorambucilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją niżej wymienionego leku zawierającego substancję czynną <u>chlorambucilum</u> , w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, <u>tj. amyloidoza</u> . Uzasadnienie Nieliczne badania, obejmujące małe grupy chorych lub opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność chlorambucilu w amyloidozie wtórnej (AA), np. w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W takim wskazaniu stosowanie ocenianego leku jest zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną. Chlorambucil od wielu lat stosowany w leczeniu amyloidozy wtórnej powinien być nadal dostępny pacjentom za odpłatnością ryczałtową.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
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 <u>uważa za zasadne</u> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: <u>chlorambucyl</u> 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.

2.3. Technologie alternatywne

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej oraz otrzymanych opinii eksperckich, podstawową technologią alternatywną dla chlorambucylu w leczeniu amyloidozy stanowi cyklofosfamid (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01 AA 01).

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 3–4.11.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia amyloidozy opublikowanych od listopada 2014 r. W ramach wyszukiwania rekomendacji z zakresu leczenia amyloidozy wtórnej przeszukano również zalecenia dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i innych chorób reumatycznych.

Pierwotna układowa amyloidozę łańcuchów lekkich (amyloidozę pierwotną): w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 8 opracowań wytycznych dotyczących leczenia AL. Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących, wytyczne wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan.

Amyloidozę wtórna: w ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących terapii amyloidozy wtórnej.

Tabela 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie ocenianych wskazań.

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
Pierwotna układowa amyloidozę łańcuchów lekkich (AL)	
NCCN 2016 (wersja 1) National Comprehensive Cancer Network Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy AL Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących wytycznie wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan. Wytyczne wskazują brak wystarczających dowodów naukowych na wyznaczenie optymalnego schematu leczenia, dlatego też wszyscy pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych. Wymieniają następujące schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • bortezom b/cyklofosfamid/deksametazon; • bortezom b ± deksametazon; • bortezom b/melfalan/deksametazon; • cyklofosfamid/talidomid/deksametazon; • deksametazon/alfa-interferon; • wysokie dawki melfalanu + przeszczep komórek macierzystych; • lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon; • lenalidomid/deksametazon; • doustny melfalan/deksametazon; • pomalidomid/deksametazon; • talidomid/deksametazon

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza terapia podtrzymująca (BSC). Uwagi: siła rekomendacji: 2A (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; jednomyślny konsensus ekspertów NCCN)
NCI 2016 National Cancer Institute Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego Wytyczne oparte o przegląd literatury oraz konsensus ekspercki	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących wytycznie wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan. Wytyczne wskazują, iż w leczeniu amyloidozy AL zastosowanie mają schematy stosowane w terapii szpiczaka mnogiego. Jako podstawowe schematy w leczeniu pierszolinowym wskazane są: lenalidomid/bortezomib/deksametazon oraz cyklofosfamid/bortezom b/deksametazon..
PgSZ 2015 Polska Grupa Szpiczakowa Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych Konsensus ekspercki	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących wytycznie wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan. Rekomendowane postępowanie kliniczne przedstawia powyższy schemat. <div data-bbox="523 685 1362 1397" style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 10px;"> <pre> graph TD A[Rozpoznanie AL.] --> B[Określenie ryzyka] B --> C["„Niskie” ryzyko bardzo dobry stan ogólny, zachowana funkcja nerek, Troponina-T <0.06 ng/ml i NT-proBNP <5000 ng/l"] B --> D["„Pośrednie” ryzyko Zadawalający stan ogólny, NT-proBNP <8500 ng/l"] B --> E["„Wysokie” ryzyko NT-proBNP >8500 ng/l"] C --> F[Kwalifikacja do transplantacji komórek macierzystych] D --> G[Dyskwalifikacja z transplantacji komórek macierzystych] E --> G F --> H["Wysokodawkowany Mel (Mel200) + auto-SCT"] G --> I["MelDex lub CyBorD/MelBorDex, MDR, Vd, Bendamustyna"] G --> J["Ostrożne stosowanie chemioterapii w zredukowanych dawkach i monitorowanie chorego"] H --> K["≥VGPR"] H --> L["<VGPR"] K --> M[Observacja] L --> N[Konsolidacja oparta na Bor] I --> O[Progresja] J --> O N --> O O --> P["Leki wcześniej nie stosowane, badania kliniczne"] </pre> </div> <p>Rysunek 1. Kwalifikacja do leczenia pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich w zależności od czynników ryzyka Auto-SCT: przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; AL: pierwotna układowa amyloidoz łańcuchów lekkich; Mel: melfalan; Mel200: melfalan 200 mg/m²; MelBorDex: melfalan, bortezomib, deksametazon; MelDex: melfalan, deksametazon; TCD: talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; CyBorD: cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; NT-proBNP: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B</p>
BHS 2015 Belgian Hematological Society Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy AL Konsensus ekspercki	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących wytycznie wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan. Wytyczne wskazują na melfalan/deksametazon jako złoty standard leczenia AL. Schemat bortezom b/cyklofosfamid/deksametazon wymieniony jest jako potencjalny nowy standard do stosowania w pierwszej linii leczenia.
MSAG 2015 Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia (MFA) Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy AL Wytyczne oparte o przegląd niesystematyczny literatury i konsensus	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Wytyczne wymieniają następujące schematy w leczeniu początkowym AL: - melfalan/deksametazon – pierwsza linia leczenia (siła zaleceń A, poziom dowodów 1B); - cyklofosfamid/talidomid/deksametazon - pierwsza linia leczenia (siła zaleceń B, poziom dowodów 2A*); - bortezomib/melfalan/deksametazon (siła zaleceń B, poziom dowodów 2A); - bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (siła zaleceń B, poziom dowodów 2A). Uwagi: siła zaleceń A: rekomendacja na podstawie dowodów wysokiej jakości: przynajmniej z badania typu RCT; siła zaleceń B: rekomendacja na podstawie dowodów niższej jakości: poprawnie zaprojektowanych nierandomizowanych prób klinicznych; poziom dowodów 1B: co najmniej jedno badanie typu RCT; poziom

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
	dowodów 2A: co najmniej jedno poprawne zaprojektowane badanie nierandomizowane, np. badanie II fazy, badanie kliniczno-kontrolne
BCSH 2015 British Society for Haematology, Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy AL Wytyczne oparte o przegląd niesystematyczny literatury i konsensus	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Wytyczne wskazują następujące schematy leczenia AL: - melfalan/deksametazon (poziom rekomendacji: 1C); - bortezomib + deksametazon, środek alkilujący i/lub lek immunomodulujący (poziom rekomendacji: 1C); - cyklofosfamid/talidomid/deksametazon (poziom rekomendacji: 1C); Lenalidomid i pomalidomid można rozważyć w leczeniu choroby nawrotowej (poziom rekomendacji: 1C) Uwagi: 1C: silna rekomendacja, poziom dowodów niski
AHS 2015 Alberta Health Service Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka mnogiego oraz innych dyskracji plazmocytowych Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących wytycznie wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan. Wytyczne wskazują cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon (CyBorD) jako podstawowy schemat leczenia AL. Schematy takie jak: melfalan/deksametazon, talidomid/cyklofosfamidem/deksametazonem, lenalidomid/deksametazon; pomalidomid/deksametazon wymienione są jako pozostałe opcje terapeutyczne.
Dispenzieri 2015 Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury	Chlorambucyl nie jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Wytyczne wymieniają następujące schematy leczenia: - melfalan/deksametazon - u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu (siła rekomendacji B, poziom dowodów II); - bortezomib/deksametazon lub cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon (CyBorD) – w leczeniu nowo zdiagnowanej oraz nawrotowej AL (siła zaleceń B, poziom dowodów IV); - talidomid/cyklofosfamidem/deksametazonem - potencjalnie skuteczne leczenie pierwszoliniowe (siła rekomendacji B, poziom dowodów IV). Uwagi: siła rekomendacji B - występują dowody z poziomu II, III, IV, wyniki zasadniczo zgodne: poziom dowodów II – wyniki uzyskane z ≥ 1 z poprawnie zaprojektowanego randomizowanego badania eksperymentalnego; z wysokim ryzykiem występowania błędów: wyniki kół fałszywie-dodatnich lub fałszywie-ujemnych; poziom dowodów IV – wyniki uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak: komparatywne badania obserwacyjne, serie przypadków.

2.5. 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 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianej 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.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (10.10.2016), wprowadzając odcięcie czasowe poszukiwanych publikacji od listopada 2014 roku. Publikacje wydane do listopada 2014 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach opracowań Agencji nr: AOTM-BP-434-5/2014 „Stosowanie chlorambucylu w leczeniu amyloidozy” oraz AOTM-RK-434-20/2013 „Stosowanie chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

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.

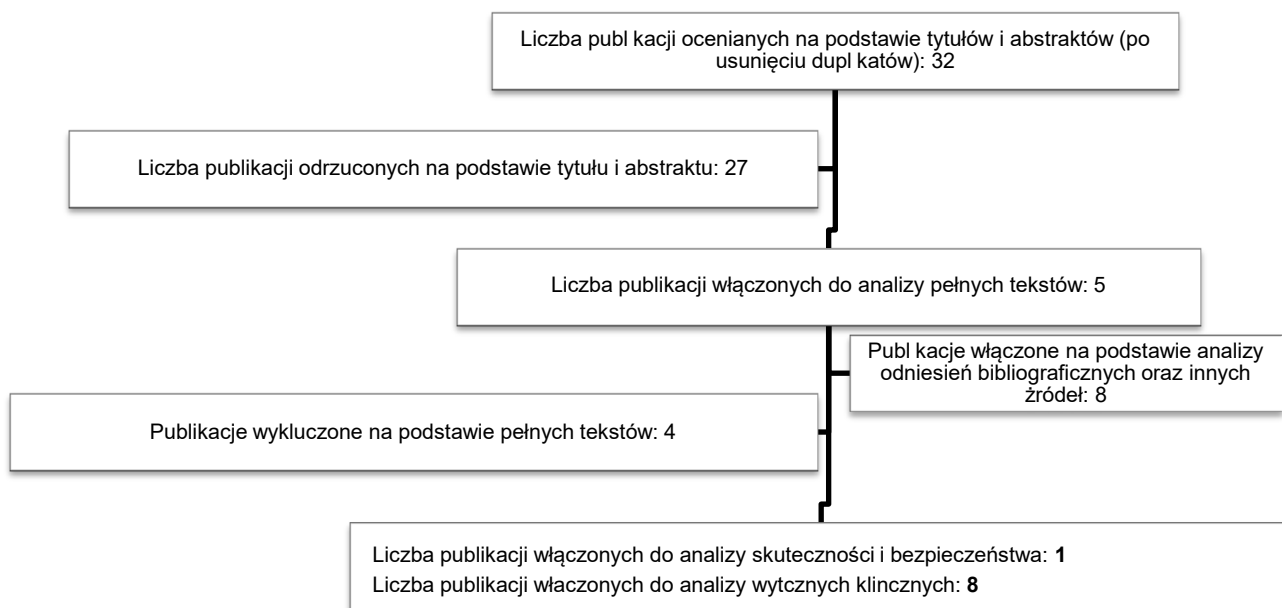
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

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 4. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z amyloidozą	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci z przedmiotowym wskazaniem.
<u>Interwencja</u> : chlorambucil	Chlorambucil stosowany w monoterapii lub w terapii towarzyszącej.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - 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 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> : Włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-
<u>Inne</u> : Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.

3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu w leczeniu amyloidozy, przez wykonanie przeglądu systematycznego literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po październiku 2014. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), niezależnych raportów HTA ani randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie chlorambucylu w leczeniu amyloidozy. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 opis przypadku (Kwiatkowska 2015).

Kwiatkowska 2015

Opis leczenia chłopca, u którego w drugim roku życia rozpoznano młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, powikłane zespołem nerczycowym spowodowanym amyloidozą wtórną (amyloidozą typu AA). Początkowe leczenie oparte było na prednizolonie oraz cyklosporynie A. W momencie zdiagnozowania amyloidozy (w piątym roku życia pacjenta) do leczenia włączono metotreksat i chlorambucil. Przerwano podanie cyklosporyny. Po zmianie farmakoterapii nie obserwowano poprawy klinicznej. W szóstym roku życia pacjenta do terapii włączono etanercept. Podczas leczenia okazjonalnie obserwowano zwiększenie proteinurii do 1,2g/24h, bez występowania objawów zespołu nerczycowego. Nie osiągnięto pełnej remisji. Leczenie chlorambucylem i etanerceptem kontynuowano do wystąpienia ostrego ataku choroby (w 14 roku życia pacjenta, po przebytej łagodnej infekcji herpes zoster). Leczenie wznowy choroby wstępnie oparte było na cyklofosfamidzie. Ze względu na brak pełnej odpowiedzi na leczenie i ciągle występujący zespół nerczycowy rozpoczęto podanie tocilizumabu. Osiągnięto kliniczną remisję choroby oraz obniżenie proteinurii. Po 42 miesiącach od zastosowania tocilizumabu, pacjent nie wykazywał objawów choroby ani zespołu nerczycowego.

W ramach poprzednich opracowań odnaleziono następujące opracowania:

- 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 amyloidozą – Savolainen 1999;
- 8 opisów przypadków: Salah 2012, Millet 2009, Duarte 2006, Balakrishnan 2004, Mpofo 2003, Moraga 2001, Mody 1988, Berglund 1987.

Poniżej przedstawiono wyniki 1 jednoramiennego otwartego badania bez grupy kontrolnej: Savolainen 1999 (cytowanie z wyników analizy klinicznej raportu AOTM-BP-434-5/2014, rozdział 6.2.1 i 6.2.2)

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. Pacjentów z wtórną amyloidozą potwierdzoną biopsją było 11. Ich wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Wyniki u pacjentów z wtórną amyloidozą na podstawie badania Savolainen 1999.

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. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniu u 16 pacjentów na 79 odstawiono chlorambucyl.

Tabela 6. Działania niepożądane powodujące odstawienie chlorambucylu na podstawie badania Savolainen 1999.

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 amyloidozą

Szczegółowe wyniki w opracowaniach: AOTM-RK-434-20/2013, rozdział 6.1; AOTM-BP-434-5/2014, rozdział 6.1.

3.2.1. Dodatkowa analiza 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.

Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Leukeran

Brak nowoczesnej dokumentacji, mogącej służyć za podstawę określenia częstości działań niepożądanych. Ich częstość może różnić się w zależności od wielkości podawanej dawki oraz jednoczesnego stosowanymi innymi lekami. Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10000$).

Tabela 7. 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 narzynieuruchowy po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek; zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Napady padaczkowe u dzieci z zespołem nercycowym
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 owrządzenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Hepatotoksyczność; żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Reakcje alergiczne takie jak pokrzywka, obrzęk naczyńuruchowy 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

3.2.2. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 2 opinie eksperckie dotyczące finansowania chlorambucylu w leczeniu amyloidozy. Zestawienie otrzymanych opinii przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnej chlorambucyl w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
amyloidozą			
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	<p><u>Lek powinien być finansowany ze środków publicznych.</u></p> <p>Wyniki leczenia chlorambucilem amyloidozy dotyczą głównie opisu pojedynczych przypadków lub grupy przypadków, głównie w chorobach reumatycznych. W bazie PubMed od wielu lat nie ukazały się wyniki badań na ten temat. Epidemiologia amyloidozy AA nie jest dokładnie znana, ale przyjmuje się, że częstość jej występowania wynosi od 0,5% do 0,86%. Częstość amyloidozy wtórnej przedstawia się następująco: RZS – 7-29%, młodzieńcze IZS – 17%, ZZSK 7-9,4%.</p> <p>Był on wykorzystywany głównie w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające</p>	-	Obecnie lek jest istotnie rzadziej stosowany w leczeniu amyloidozy wtórnej w przebiegu chorób reumatycznych. W swojej praktyce stosowałem ten lek ty ko kilka razy. Nie stosuję go od wielu lat.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
	zapalenie stawów, młodzieńcze zapalenie stawów, tłuszczowe zapalenie stawów i występującą w ich przebiegu amyloidozą wtórną. Użycie chlorambucylu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, głównie zmniejsza się proteinuria.		
Prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<p>Amyloidoza AA</p> <p>Amyloidoza AA występuje u ok. 3% chorych. W amyloidozie AA włókna amyloidowe są produktami białka amyloidoproteiny powstającego w efekcie degradacji białka ostrej fazy – SAA (serum amyloid A). Białko SAA ma masę cząsteczkową 180 000, w zakresie 57 aminokwasów wykazuje zgodność z białkiem C-reaktywnym. SAA jest apolipoproteiną, składowa lipoprotein o wysokiej gęstości, jej poziom zwiększa się w przypadku zarówno infekcyjnych jak i nie infekcyjnych chorób zapalnych.</p> <p>Nieliczne doniesienia wskazują na korzyści w wyn ku leczenia chlorambucilem np. młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów (1), czy uzyskania remisji amyloidozy AA nerek u kobiety z reumatoidalnym zapaleniem stawów (2)</p> <p>1.Savolainen H.A., Chlorambucil in Severe Juvenile Chronic Arthritis: longterm Followup with Special Reference to Amyloidosis. J Rheumatol. 1999 Apr;26(4): 898-903.**</p> <p>2.A. Millet, Unexpected remission of renal AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis, Joint Bone Spine 76 (2009) 427-432**</p>	<p>Chlorambucyl w amyloidozie AL (amyloidoza łańcuchów lekkich):</p> <p>Amyloidoza typu AL. Występuje u około 70% chorych. Leczenie amyloidozy AL. Oparte jest głównie na niszczeniu klony plazmocytów i zahamowanie produkcji łańcuchów lekkich. Wszyscy chorzy z systemową amyloidozą AL Z zajęciem narządów, tkanek miękkich, koagulopatii lub neuropatią winni być leczeni . Na żadnym etapie leczenia amyloidozy AL, w oparciu o badania randomizowane, metaanalizy, doświadczenia ekspertów, stosowanie chlorambucylu nie jest rekomendowane.</p>	<p>W amyloidozie AL nie ma wskazań do stosowania chlorambucilu. W innych typach amyloidozy nie mam własnych doświadczeń, piśmiennictwo ubogie i nie najnowsze.</p>

**publikacje uwzględnione w ramach poprzednich opracowań AOTMiT: AOTM-RK-434-20/2013, AOTM-BP-434-5/2014

Tabela 9. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna amyloidoza	Bezpieczeństwo stosowania
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	<p>Trudno mówić o dużej skuteczności. Jak wcześniej wspomniałem od wielu lat nie ma publikacji na ten temat. Obecnie stosujemy inne leki, które są bardziej skuteczne.</p> <p>Kwiatkowska M, Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome - effective treatment with tocilizumab. Reumatologia. 2015;53(3):157-60. doi: 10.5114/reum.2015.53138. Epub 2015 Aug 7.*</p> <p>Berglund K, Thysell H, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10-21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. J Rheumatol. 1993 Dec;20(12):2051-7**.</p> <p>Ortiz-Santamaria V, Olivé A, Valls-Roc M, Tena X. Treatment of AA amyloid with chlorambucil. Rheumatology (Oxford). 2002 Jul;41(7):833.</p> <p>Mpofu S, Teh LS, Smith PJ, Moots RJ, Hawkins PN. Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2003 Feb;42(2):362-6**.</p>	<p>Na podstawie dostępnych publikacji w leczeniu wtórnej amyloidozy można stwierdzić że bezpieczeństwo leku jak i jego działania niepożądane są dobrze znane lekarzom. Stosowanie tego leku jak każdego innego cytostatyku powinno być ostrożne.</p>
Prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<p>W amyloidozie AL nie ma wskazań do stosowania chlorambucilu. W innych typach amyloidozy nie mam własnych doświadczeń, piśmiennictwo ubogie i nie najnowsze.</p>	<p>Chlorambucil nie był stosowany w amyloidozie AL. Brak jest wobec tego oceny działań niepożądanych tego leku w takiej postaci amyloidozy.</p>

*publikacja przedstawiona w ramach niniejszego opracowania; **publ kacje uwzględnione w ramach poprzednich opracowań AOTMiT: AOTM-RK-434-20/2013, AOTM-BP-434-5/2014

Tabela 10. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania chlorambucylu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania amyloidoza
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Ryzyko stosowania jest niewielkie. Główna korzyść z tego leczenia to zmniejszenie proteinurii.
Prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Chlorambucil nie był stosowany w amyloidozie AL. Brak jest wobec tego oceny działań niepożądanych tego leku w takiej postaci amyloidozy.

Tabela 11. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania chlorambucylu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne amyloidoza	Dodatkowe uwagi
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Np. cyklofosfamid	-
Prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Amyloidoza AL Melfalan + dexametazon jest rekomendowany u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia, szczególnie u chorych pośredniego i wysokiego ryzyka (wiarygodność danych II, siła zalecenia B) Bortezomib+ dexametazon (Vel-dx) lub cyklofosfamid+ bortezomib +dexametazon (CyBorD) jest zalecany pacjentom ze świeżo rozpoznaną amyloidozą AL i we wznowie choroby, ale brak jest badań u chorych z zaawansowaną chorobą serca (wiarygodność danych IV, siła zaleceń B) Talidomid w połączeniu z cyklofosfamidem i dexametazonem jest potencjalnie skuteczny jako leczenie pierwszoliniowe, powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w stadium III kardiomiopatii i neuropatii III i IV stopnia (wiarygodność danych IV, siła zalecenia B) Dispenziera A, Buadi F, Kumar SK, et al.: Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clin Proc. 2015 Aug;90(8):1054-81*.	Zastosowanie chlorambucilu w amyloidozie AA wnikającej choroby o podłożu autoimmunologicznym ma na celu ograniczenie patologicznych reakcji związanych z nieprawidłową aktywnością limfocytów B. Aktualnie istnieją inne możliwości uzyskania takiego efektu przy pomocy np. immunoterapii (przeciwciała anty B)

*publikacja włączona w ramach analizy wytycznych praktyki klinicznej

Podczas przygotowania poprzednich raportów w przedmiotowym wskazaniu otrzymano również opinie eksperckie od ekspertów dziedzinie reumatologii oraz eksperta z zakresu hematologii.

[redacted] (opracowanie Agencji znak: AOTM-RK-434-20/2013, rozdział 3. Opinie Eksperckie).

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 kolchicina ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Leki powinny być refundowane za odpłatnością ryczałtową.

[redacted] (opracowanie Agencji znak: AOTM-BP-434-5/2014, rozdział 3. Opinie Eksperckie).

Stanowisko własne w kwestii finansowania: „Powinien być refundowany w przypadkach zaawansowanej amyloidozy gdzie okazało się nieskuteczne lub przeciwwskazane inne leczenie immunosupresyjne (np. w niewydolności nerek przy przeciwwskazaniach do cyklofosfamidu).”

[redacted] (opracowanie Agencji znak: AOTM-RK-434-20/2013, rozdział 3. Opinie Eksperckie).

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

bortezonibem 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.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli 12 przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających chlorambucyl na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 sierpnia 2016 r. Chlorambucyl dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów.

Tabela 12. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających chlorambucyl w na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 sierpnia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności
Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl. 5909990345618	233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl	241,48	253,55	272,39	272,39	Nowotwory złośliwe	amyloidoza	bezpłatny

Chlorambucyl dostępny jest również ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.8 Obwieszczenia MZ z dnia 18 sierpnia 2016 r.). Aktualny zakres wskazań dla chlorambucylu objętych refundacją w ramach katalogu chemioterapii przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Zakres wskazań (wg kodów ICD-10) objętych refundacją w ramach katalogu chemioterapii.

Substancja czynna	Kod ICD-10, rozpoznanie
Chlorambucyl	C56 Nowotwór złośliwy jajnika; C81 Choroba Hodgkina; C81.0 Przewaga limfocytów; C81.1 Stwardnienie guzkowe; C81.2 Mieszanokomórkowa; C81.3 Zmniejszenie limfocytów; C81.7 Inna choroba Hodgkina; C81.9 Choroba Hodgkina, nieokreślona; C82 Chłoniak niezziarniczny guzkowy (grudkowy); C82.0 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy; C82.2 Wielkomórkowy, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka niezziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak niezziarniczny, nieokreślony; C83 Chłoniaki niezziarnicze rozlane; C83.0 Z małych komórek (rozlany); C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany); C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany); C83.3 Wielkomórkowy (rozlany); C83.4 Immunoblastyczny (rozlany); C83.5 Limfoblastyczny (rozlany); C83.6 Niezróznicowany (rozlany); C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta; C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków niezziarnicznych; C83.9 Rozlany chłoniak niezziarniczny, nieokreślony; C84 Obwodowy i skórný chłoniak z komórek t; C84.0 Ziarniak grzybiasty; C84.1 Choroba sezary' ego; C84.2 Chłoniak strefy T; C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny; C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T; C85; Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych; C85.0 Mięsak limfatyczny; C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego; C85.9 Chłoniak niezziarniczny, nieokreślony; C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma; C91 Białaczka limfatyczna; C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna; C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa; C91.2 Podostra białaczka limfocytowa; C91.3 Białaczka prolimfocytarna; C91.4 Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell); C91.5 Białaczka dorosłych z komórek t; C91.7 Inna białaczka limfatyczna; C91.9 Białaczka limfatyczna, nieokreślona

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

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.87.2016 2016.3515.PD z dn. 20.10.2016 r.) dotyczące wydatków na finansowanie chlorambucylu ze środków publicznych w Polsce w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym (ICD-10: E85 – amyloidoza [skrobiawica]). Koszty refundacji przedmiotowych produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorambucyl w latach 2014–2016 zestawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, chlorambucyl we wskazaniu określonym kodem ICD-10: E85 – amyloidoza [skrobiawica] był stosowany przez jednego pacjenta, natomiast koszty refundacji chlorambucylu wynosiły ok. 545 zł w 2014 r. oraz 6 537 zł w 2015 r.

Tabela 14. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) stosujących substancję czynną chlorambucyl oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej u pacjentów z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10: E85 - amyloidoza w latach 2014-2016.

Substancja czynna		Rok	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]
Chlorambucil**	ICD-10: E85 – amyloidoza [skrobiawica]	2014	1	544,78
		2015	1	6 537,36
		2016*	-	-

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń - czerwiec; ** - Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl. 5909990345618

Tabela 15. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną chlorambucyl oraz koszty jej finansowania (w podziale produkty lecznicze) w ramach refundacji aptecznej we wszystkich refundowanych wskazaniach w latach 2014-2016.

Substancja czynna	Kod EAN	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]
		2014		2015		2016*	
chlorambucilum	5909990345618	2 604	4 693 007	2 329	1 986 540	1 590	1 986 540
	5909997198019	3	4 903	-	-	-	-

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń - czerwiec

Uwaga dodatkowa (przekazana przez NFZ):

Obliczenie liczby pacjentów i kwoty refundacji ww. leków (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) w powiązaniu z żądanymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 nie jest możliwe do określenia w sposób bezpośredni z uwagi na brak na recepcie informacji dotyczącej rozpoznania w jakim dany lek jest przepisywany. Baza danych zawierająca dane apteczne nie jest powiązana z bazą danych zawierającą świadczenia i rozpoznania wg ICD-10. W celu uzyskania przybliżonych rezultatów (zgodnie z przedstawionym zadaniem) zastosowano pewne uproszczenie logiczne polegające na założeniu, że skoro wystąpiło dane rozpoznanie w danym okresie czasu (w okresie 1 roku) i skoro w tym okresie nastąpiła refundacja leku aptecznego dla danego pacjenta, to domniemywać można, że dany pacjent był leczony w określonym rozpoznaniu danym lekiem, jednak bez precyzyjnego powiązania daty diagnozy z datą wystawienia recepty. Przyjęcie opisanych powyżej założeń powoduje, że osiągnięty w ten sposób wynik wiąże się z dużą niepewnością uzyskanych rezultatów. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że u danego pacjenta może wystąpić nie tylko jedno rozpoznanie, co wpływa na uzyskany wynik. Poza tym, analizę wykonano jedynie dla rozpoznań głównych (z pominięciem rozpoznań współistniejących). Dodatkowo przedstawiona analiza zawiera ograniczenie polegające na braku danych w NFZ dotyczących rozpoznań chorób pacjentów leczących się w gabinetach prywatnych u lekarzy posiadających umowy na wystawianie recept refundowanych, ponieważ ordynacja ta nie jest sprawozdawana jako świadczenie, a więc kod ICD-10 tych pacjentów w NFZ w ogóle się nie pojawia. Biorąc pod uwagę ww. ograniczenia żądane dane zostały pozyskane przy zastosowaniu przedstawionej poniżej przybliżonej metodologii obliczeń.

Metodologia obliczeń (wg NFZ):

Wyodrębniono grupę pacjentów (unikalne numery PESEL), u których wystąpiło żądane rozpoznanie wg ICD-10 (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w danym roku kalendarzowym (2014, 2015, 2016 – mies. I, II) oraz zestawiono ww. dane z danymi pacjentów, którym w refundacji otwartej (refundacja apteczna) zrefundowano leki zawierające substancję czynną chlorambucyl w danym roku kalendarzowym. Uzyskano część wspólną obu zbiorów, która stanowi uproszczoną odpowiedź na postawione zadanie.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej chlorambucyl w leczeniu amyloidozy.

Problem zdrowotny

Amyloidozą (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknistej, 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 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.

Oceniana technologia medyczna

Chlorambucyl

Grupy farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, 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.

Technologia alternatywna

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej oraz otrzymanych opinii eksperckich, podstawową technologią alternatywną dla chlorambucylu w leczeniu amyloidozy stanowi cyklofosfamid (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01 AA 01).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu w leczeniu amyloidozy, przez wykonanie przeglądu systematycznego literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po październiku 2014. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), niezależnych raportów HTA oraz randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie chlorambucylu w leczeniu amyloidozy. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 opis przypadku (Kwiatkowska 2015).

Kwiatkowska 2015

Opis leczenia chłopca, u którego w drugim roku życia rozpoznano młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, powikłane zespołem nerczycowym spowodowanym amyloidozą wtórną (amyloidozą typu AA). Początkowe leczenie oparte było na prednizolonie oraz cyklosporynie A. W momencie zdiagnozowania amyloidozy (w piątym roku życia pacjenta) do leczenia włączono metotreksat i chlorambucil. Przerwano podanie cyklosporyny. Po zmianie farmakoterapii nie obserwowano poprawy klinicznej. W szóstym roku życia pacjenta do terapii włączono etanercept. Podczas leczenia okazjonalnie obserwowano zwiększenie proteinurii do 1,2g/24h, bez występowania objawów zespołu nerczycowego. Nie osiągnięto pełnej remisji. Leczenie chlorambucylem i etanerceptem kontynuowano do wystąpienia ostrego ataku choroby (w 14 roku życia pacjenta, po przebytej łagodnej infekcji herpes zoster). Leczenie wznowy choroby wstępnie oparte było na cyklofosfamidzie. Ze względu na brak pełnej odpowiedzi na leczenie i ciągle występujący zespół nerczycowy rozpoczęto podanie tocilizumabu. Osiągnięto kliniczną remisję choroby oraz obniżenie proteinurii. Po 42 miesiącach od zastosowania tocilizumabu, pacjent nie wykazywał objawów choroby ani zespołu nerczycowego.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, chlorambucyl we wskazaniu określonym kodem ICD-10: E85 – amyloidozą [skrobiawicą] był stosowany przez jednego pacjenta, natomiast koszty refundacji chlorambucylu wynosiły ok. 545 zł w 2014 r. oraz 6 537 zł w 2015 r.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Pierwotna układowa amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą pierwotną): w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 8 opracowań wytycznych dotyczących leczenia AL. Chlorambucyl nie jest

wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Spośród leków alkilujących, wytyczne wymieniają cyklofosfamid oraz melfalan.

Amyloidoza wtórna: w ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących terapii amyloidozy wtórnej.

6. Źródła

- AHS 2015** Alberta Health Services. Multiple myeloma. Clinical Practice Guideline Lyhe-003. Version Date: February, 2015
- BCSH 2015** Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, Lachmann HJ, Hawkins PN, Pratt G; BCSH Committee. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(2):186-206.
- BHS 2015** Beel K., Vekemans M-C, Bries G., Caers J., De Pryck B., Fostier K., Kentos A., Meuleman N., Mineur P., Van de Broek I., Wu K-L., Doyen C., Delforge M. Diagnosis and treatment of AL Amyloidosis in 2015: Consensus guidelines of the Belgian Hematological Society, *Belg J Hematol* 2015;6(5):187-94
- ChPL Leukeran** Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran, 2 mg, tabletki powlekane
- Dispensieri 2015** Dispensieri A, Buadi F, Kumar SK, Reeder CB, Sher T, Lacy MQ, Kyle RA, M khael JR, Roy V, Leung N, Grogan M, Kapoor P, Lust JA, Dingli D, Go RS, Hwa YL, Hayman SR, Fonseca R, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan-Khan A4, Rajkumar SV, Russell SJ, Stewart K, Zeldenrust SR, Gertz MA. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 2015 Aug;90(8):1054-81.
- Interna Szczeklika 2015** P. Gajewski, Interna Szczeklika 2015, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna.
- Kwiatkowska 2015** Kwiatkowska M, Jednacz E, Rutkowska-Sak L: Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome - effective treatment with tocilizumab. *Reumatologia* 2015; 53(3):157-160.
- MSAG 2015** Medical Scientific Advisory Group (MSAG), Clinical Practice Guideline, Management of Systemic AL Amyloidosis, Coordinated on behalf of the MSAG, Dr Nicholas Weber and Associate Professor Peter Mollee, Version 1 April 2015 - Update due April 2017
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines) "Systemic Light Chain Amyloidosis" Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015.
- NCI 2016** National Cancer Institute, Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment(PDQ®) Health Professional Version, Treatment of amyloidosis associated with plasma cell neoplasms, Updated: July 29, 2016
- PgSZ 2015** Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015. *Acta Hematologica Polonica* 46 (2015) 159–211
- Savolainen 1999** Savolainen H.A., Chlorambucil in Severe Juvenile Chronic Arthritis: longterm Followup with Special Reference to Amyloidosis. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26(4): 898-903.

7. Załączniki

7.1. Poprzednie opracowania

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację następujących dokumentów:

- 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-BP-434-5/2014. Warszawa, listopad 2014 r.
- 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-RK-434-3/2013. Warszawa, listopad 2013 r.

7.2. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 10.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#12	Search (((amyloidosis[MeSH Terms]) OR ((amyloidosis) OR amyloidoses)) OR amyloidos*) AND (((chlorambucil[MeSH Terms]) OR chlorambucil) OR chlorambuc*) OR (Chloraminophene OR Chlorbutin OR NSC-3088 OR NSC 3088 OR NSC3088 OR Leukeran OR "Glaxo Wellcome Brand of Chlorambucil" or "Wellcome Brand of Chlorambucil" and "GlaxoSmithKline Brand of Chlorambucil" or Lympholysin OR Amboclorin OR CB-1348 OR CB 1348 OR CB1348)) Filters: Publication date from 2014/01/01	1
#11	Search (((amyloidosis[MeSH Terms]) OR ((amyloidosis) OR amyloidoses)) OR amyloidos*) AND (((chlorambucil[MeSH Terms]) OR chlorambucil) OR chlorambuc*) OR (Chloraminophene OR Chlorbutin OR NSC-3088 OR NSC 3088 OR NSC3088 OR Leukeran OR "Glaxo Wellcome Brand of Chlorambucil" or "Wellcome Brand of Chlorambucil" and "GlaxoSmithKline Brand of Chlorambucil" or Lympholysin OR Amboclorin OR CB-1348 OR CB 1348 OR CB1348))	57
#10	Search (((chlorambucil[MeSH Terms]) OR chlorambucil) OR chlorambuc*) OR (Chloraminophene OR Chlorbutin OR NSC-3088 OR NSC 3088 OR NSC3088 OR Leukeran OR "Glaxo Wellcome Brand of Chlorambucil" or "Wellcome Brand of Chlorambucil" and "GlaxoSmithKline Brand of Chlorambucil" or Lympholysin OR Amboclorin OR CB-1348 OR CB 1348 OR CB1348)	4872
#9	Search Chloraminophene OR Chlorbutin OR NSC-3088 OR NSC 3088 OR NSC3088 OR Leukeran OR "Glaxo Wellcome Brand of Chlorambucil" or "Wellcome Brand of Chlorambucil" and "GlaxoSmithKline Brand of Chlorambucil" or Lympholysin OR Amboclorin OR CB-1348 OR CB 1348 OR CB1348	4862
#8	Search chlorambuc*	4790
#7	Search chlorambucil	4862
#6	Search chlorambucil[MeSH Terms]	3657
#5	Search ((amyloidosis[MeSH Terms]) OR ((amyloidosis) OR amyloidoses)) OR amyloidos*	26399
#4	Search amyloidoses	26384
#3	Search amyloidos*	24571
#2	Search amyloidosis	26154
#1	Search amyloidosis[MeSH Terms]	21246

EMBASE 10.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp amyloidosis/	32249
2	exp familial amyloidosis/	689
3	(amyloid tumor or amyloid tumour or amyloidoma or amyloidosis,secondary or beta fibrilosis or paraamyloidosis or secondary amyloidosis or senile amyloidosis or systemic amyloidosis or tumor, amyloid or tumour, amyloid or amyloid* or lymphoproliferative disorders or paraproteinemias).af.	113978
4	1 or 2 or 3	117421
5	exp chlorambucil/	11862
6	chlorambucil.af.	12120
7	(amboclorin or cb 1348 or cb1348 or chlorambucil or chloraminophene or chlorbutin or chloroambucil or chorambucil or ecloril or leuceran or leukeran or linfolysin or lympholysin or nsc 3088 or nsc308 or wellcome brand of chlorambucil or glaxo wellcome brand of chlorambucil or chlorbutin or cb 1348 or nsc-3088 or lympholysin or amboclorin or chloraminophene or chlorambucil or cb-1348 or cb1348 or glaxosmithkline brand of chlorambucil).af.	12130
8	chlorambuc*.af.	12125
9	5 or 6 or 7 or 8	12135
10	4 and 9	410
11	limit 10 to yr="2014 -Current"	34

Cochrane 10.10.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	72
#2	Amyloidos* (Word variations have been searched)	216
#3	#1 or #2	227
#4	MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees	236
#5	Chlorambuc* (Word variations have been searched)	552
#6	#4 or #5	566
#7	#3 and #6	4
38	#3 and #6 Publication Year from 2014	2

7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Nurmi HM: Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. BMC Pulmonary Medicine 2016; 16(1):1	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu w ocenianym wskazaniu.
Sharma A: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Amyloidosis: An Uncommon Complication with a Favourable Outcome. Indian Journal of Pediatrics 2016;	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu w ocenianym wskazaniu.
Muraviev Y: A case report with clinical and histopathological regression of AA-amyloidosis and remission of adult onset still's disease. Annals of the Rheumatic Diseases 2015;	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Mercieca C: Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. Current Rheumatology Reports 2014;	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.