



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 3/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, amyloidoza.

Uzasadnienie

W dniu 11 lutego 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 33/2019) co do kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w ocenianych wskazaniach. Jak podkreślono, cyklofosfamid w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi od dawna w skład schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Badania potwierdziły również jego skuteczność w pierwotnej amyloidozie. Wyniki badań, choć relatywnie niskiej jakości, wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania preparatów zawierających cyklofosfamid w skojarzeniu z innymi lekami. Stosowanie cyklofosfamidu w powyższych wskazaniach w schematach wielolekowych jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi. Jest to przy tym lek niezbyt drogi i stosowany w praktyce klinicznej od wielu lat.

Niniejsza opinia stanowi aktualizację poprzednich opracowań pod kątem nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wskazanej technologii medycznej.

W wyniku aktualizacji odnaleziono nowe wytyczne kliniczne dotyczące amyloidozy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021 oraz American Society of Hematology 2020, cyklofosfamid wchodzi w skład standardowej terapii skojarzonej CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon), stosowanej u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych.



W wyniku wyszukiwania odnaleziono także przegląd systematyczny Cai 2020. Jest to pierwsza metaanaliza sieciowa, która porównuje wyniki dotyczące odpowiedzi hematologicznej (HR), całkowitej odpowiedzi (CR) oraz odpowiedzi nerkowej i sercowej różnych schematów chemioterapii i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, stosowanych w amyloidozie łańcuchów lekkich (AL). Włączonych do niej zostało 16 badań spełniających następujące warunki: pacjenci mieli co najmniej osiemnaście lat i układową AL potwierdzoną biopsją. Interwencje obejmowały ASCT, melfalan w skojarzeniu z deksametazonem (MDex), bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (BDex), bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i deksametazonem (BMDex), bortezomib w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (CyBorD), cyklofosfamid w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (CTD) oraz cyklofosfamid w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CLD). Spośród tych siedmiu interwencji schemat BMDex został zarekomendowany jako najbardziej skuteczny. Autorzy konkludują, że istnieje potrzeba większej liczby badań RCT, aby potwierdzić skuteczność terapii bezpośrednio, jak i zbadać czy czas podawania i tryb podawania są istotne dla skuteczności leczenia.

W odniesieniu do chorób autoimmunizacyjnych cyklofosfamid jest wymieniany w nowych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia w Zespole Sjögrena (Rekomendacje EULAR 2020) oraz leczenia toczenia rumieniowatego układowego (Rekomendacje EULAR 2019).

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamidu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych, odnaleziono publikacje dotyczące toczenia rumieniowatego układowego. W ich świetle u pacjentów z tą chorobą wykazano brak różnic w skuteczności leczenia indukcyjnego dla cyklofosfamidu w porównaniu do inhibitorów kalcyneuryny (Zhang 2016). Wykazano także wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji/odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu cyklofosfamidu w porównaniu do GKS (Singh 2016a, Singh 2016c). Stosowanie cyklofosfamidu wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, głównie infekcji, leukopenii, cytopenii, zaburzeń miesiączkowania, niewydolności jajników, półpaśca (Singh 2016b, Singh 2016c, Tian 2018). Cyklofosfamid wykazał z kolei lepszy profil bezpieczeństwa względem GKS w ryzyku wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (Singh 2016c).

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Cyklofosfamid stosowany w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi w skład schematów terapeutycznych standardowo stosowanych w leczeniu układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. Podobnie jak w poprzedniej ocenie, podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT dotyczących stosowania cyklofosfamidu w leczeniu amyloidozy. Cyklofosfamid w monoterapii

lub w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi także w skład schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowań na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: BP.4221.1.2022 (Aneks do raportu nr: BOR.434.3.2016) „Cyclophosphamidum we wskazaniu: amyloidoza”, data ukończenia: 7 stycznia 2022 r. oraz nr: BP.4221.2.2022 (Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-8/2016 oraz OT.4321.4.2019) „Azathioprinum (AZA) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne”. Data ukończenia: 7 stycznia 2022 r.