



Opinia Rady Przejrzystości
nr 199/2024 z dnia 9 grudnia 2024 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, tj. choroby
autoimmunizacyjne, amyloidoza

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza.

Uzasadnienie

W dniu 10 stycznia 2022 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 3/2022) co do kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w ocenianych wskazaniach. 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 ramach aktualnie przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dowody wtórne odnoszące się do oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu chorób płuc i nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego i twardziny układuowej, oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, stwardnienia rozsianego oraz zespołu Guillaina-Barrégo w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego.

W porównaniu z placebo, u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc związaną z twardziną układuową, cyklofosfamid w ciągu 12 miesięcy spowodował istotną statystycznie redukcję spadku o 2,83% nasilonej pojemności życiowej płuc (FVC). Ponadto, w oparciu o specjalistyczne kwestionariusze, zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w duszności oraz redukcję stopnia niepełnosprawności. Z kolei doustne stosowanie cyklofosfamidu wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii, objawów hematologicznych, infekcji oraz reakcji skórnych (12 miesięcy obserwacji), natomiast nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych, w tym śmiertelności. W przypadku porównania doustnego cyklofosfamidu z mykofenolanem mofetylu, nie wykazano istotnych statystycznie różnic

w zakresie: całkowitej objętości powietrza w płucach (TLC%) po 6 miesiącach leczenia, zmian stopnia/poziomu jakości życia oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jedynie w jednym punkcie końcowym dot. bezpieczeństwa doustny cyklofosfamid wiązał się istotnie statystycznie ze zwiększonym o 70% ryzykiem przedwczesnego przerwania leczenia po 24 miesiącach (Barnes 2024).

W metaanalizie sieciowej Jiang 2023, porównującej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia immunosupresyjnego u dorosłych z toczniowym zapaleniem nerek, na podstawie powierzchni pod kumulatywną krzywą rankingową (SUCRA – im wyższy wskaźnik, tym wyższy efekt terapeutyczny), dla analizowanych punktów końcowych leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem [cyklofosfamid (CYC), glikortykosteroid (GC); azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), belimumab (BLM), leflunomid (LEF), abatacept (ABA)] uzyskano następujące wartości:

- wskaźnik całkowitej remisji był najwyższy u pacjentów leczonych CYC+MMF/AZA/LEF+GC (SUCRA 81,42%), najniższy zaś w przypadku CYC+GC (SUCRA 23,58%);
- wskaźnik kompletnej remisji dla CYC+GC oraz MMF+CYC+GC wyniósł odpowiednio 34,86% i 60,93%, wskazując tym samym drugi schemat jako bardziej skuteczny;
- wskaźnik SUCRA dla SLEIDAI (średnia zmiana wskaźnika aktywności tocznia rumieniowatego) u pacjentów leczonych CYC+GC wyniósł 67,80%;
- optymalnymi schematami leczenia zapobiegającymi nawrotom były schematy MMF+CYC+GC (SUCRA 85,57%) oraz AZA+CYC+GC (SUCRA 78,94%);
- ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było najniższe u pacjentów leczonych ABA+AZA+CYC+GC (SUCRA 69,57%), najniższe z kolei w przypadku MMF+CYC+GC (SUCRA 19,86%);
- schemat leczenia BLM+MMF/CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek (SUCRA 71,56%), a z najwyższym z kolei schemat CYC+GC (SUCRA 35,56%);
- najniższe ryzyko infekcji zaobserwowano w przypadku schematu AZA+CYC+GC (SUCRA 68,59%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 33,82%);
- schemat CYC+GC wiązał się z najniższym ryzykiem wystąpienia pólpaśca (SUCRA 56,27%), zaś schemat CYC+MMF/AZA/LEF+GC z najwyższym ryzykiem (SUCRA 23,80%);

- SUCRA w niewydolności jajników dla schematów CYC+GC oraz AZA+CYC+GC wyniosła <25%;
- SUCRA w mielosupresji dla schematu CYC+GC wyniosła 73,5%;
- ryzyko wystąpienia raka było najniższe u pacjentów leczonych MMF+CYC+GC (SUCRA 85,14%), a najwyższe w przypadku CYC+GC (SUCRA 37,14%).

Na podstawie metaanalizy Chen 2024 odnoszącej się do leczenia idiopatycznej nefropatii błoniastej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic we wskaźniku całkowitej remisji w przypadku porównań między steroidami+cyklofosfamid a pozostałymi analizowanymi schematami leczenia (np. takrolimus+steroidy, cyklosporyna+steroidy). Wykazano natomiast istotną statystycznie zmniejszoną szansę wystąpienia supresji szpiku kostnego w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego cyklofosfamidem ze steroidami w porównaniu zarówno do rytuksymabu, takrolimusu+steroidów, jak i mykofenolanu mofetylu+steroidów. W pozostałych porównaniach nie wykazano istotnych statystycznie wyników dla wystąpienia supresji szpiku kostnego oraz objawów żołądkowo-jelitowych. Zdarzenia niepożądane w przypadku skojarzonego leczenia cyklofosfamidem obejmowały: supresję szpiku kostnego, objawy żołądkowo-jelitowe, infekcje, hiperglikemię, nietolerancję glukozy, nowo wykrytą cukrzycę, nowotwór złośliwy, pogorszenie w nadciśnieniu, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność oraz chorobę sercowo-naczyniową.

Wykazano istotny statystycznie wzrost o 27% wskaźnika odpowiedzi na leczenie oftalmopatii Gravesa w grupie interwencyjnej otrzymującej leczenie skojarzone cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami w porównaniu do grupy kontrolnej (GKS lub negatywna kontrola) – całkowite wskaźniki odpowiedzi dla grupy interwencyjnej i kontrolnej wyniosły odpowiednio 85,4% i 60,7% (Xiang 2024).

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne Cochrane obejmujące leczenie cyklofosfamidem stwardnienia rozsianego lub zespołu klinicznie izolowanego (CIS) oraz postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

U pacjentów z postępującą postacią stwardnienia rozsianego nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu cyklofosfamidu w porównaniu do steroidów na ryzyko nawrotu choroby oraz na pogorszenie niepełnosprawności po 24 miesiącach. Nie wskazano także istotnego statystycznie wpływu na szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania steroidów w porównaniu do cyklofosfamidu, jednakże zastosowanie cyklofosfamidu w porównaniu do steroidów, determinuje zwiększoną szansę przerwania leczenia (Ridley 2024). Zgodnie z metaanalizą Tramacere 2023, zastosowanie u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (lub zespołem klinicznie izolowanym) cyklofosfamidu w porównaniu do kortykosteroidów nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych,

ale wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ponad 3,5-krotnie ryzyka wyłączenia pacjentów z badania z powodu SAE.

85,7% (24/28) pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego zareagowało na leczenie cyklofosfamidem, wśród których odnotowano ustąpienie (46,4%) bądź poprawę objawów neurologicznych (39,3%). Z kolei u 1 pacjenta (3,6%) nastąpił nawrót choroby, a u 14,3% osób nie zaobserwowano poprawy objawów neurologicznych. W kontekście bezpieczeństwa, u 2 pacjentów rozwinęło się zakażenie (7,1%) oraz u 1 pacjenta (3,6%) rozwinęła się limfopenia, a także odnotowano 1 (3,6%) zgon z powodu zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (Xiong 2023).

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej cyklofosfamidu dla pozostałych chorób autoimmunizacyjnych oraz amyloidozy.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących chorób autoimmunologicznych odnaleziono 11 dokumentów, w tym wytyczne europejskie (EULAR 2024A, EULAR 2024B, EULAR 2023, EADV 2023A, EADV 2023B), amerykańskie (ACR/CHEST 2024, BSR 2024, ATS 2023), brazylijskie (BrSR 2024A, BrSR 2024B) oraz międzynarodowe (EAN/PNS 2023), z których wszystkie wymieniają cyklofosfamid w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami jako opcję terapeutyczną w leczeniu tych chorób.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących amyloidozy odnaleziono zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2022), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023), American College of Cardiology (ACC 2023) oraz European Society of Haematology/International Society of Amyloidosis (EHA-ISA 2022). Wytyczne odnoszą się do strategii leczenia w zależności od grup ryzyka pacjenta, stanu klinicznego i zajętych narządów, w tym stosowania różnych schematów chemioterapii. W zaleceniach dotyczących pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich AL (PGSz 2022, NCCN 2023, EHA/ISA 2022) wskazuje się, że cyklofosfamid jest jedną z opcji terapeutycznych, szczególnie w kontekście leczenia pacjentów z bardziej agresywnymi formami choroby lub w sytuacjach, gdy terapia pierwszego rzutu, jak bortezomib czy lenalidomid, jest niewystarczająca lub przeciwwskazana. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, cyklofosfamid wchodzi w skład standardowej terapii skojarzonej stosowanej u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT): CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Wytyczne wymieniają także inne schematy zawierające cyklofosfamid: daratumumab-CyBorD oraz lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon.

Główne argumenty decyzji

- Międzynarodowe wytyczne kliniczne;

- *Badania kliniczne wskazujące na akceptowalny profil bezpieczeństwa i skuteczność cyklofosfamidu w ocenianych wskazaniach.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowań na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.49.2024 (aneks do opracowania nr: BP.4221.2.2022) „Azathioprinum (AZA) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne”, data ukończenia: 29.11.2024 r. oraz nr: OT.422.1.55.2024 (aneks do opracowania nr: BP.4221.1.2022) „Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: amyloidozą”, data ukończenia: 29.11.2024 r.