



Rekomendacja nr 175/2013

z dnia 10 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D69.3, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii cyklofosfamidem w rozpoznaniu ICD-10 D69.3 jest zasadne. Dostępne dowody naukowe, chociaż nieliczne i niższej jakości, wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia. Miejsce cyklofosfamidu w leczeniu samoistnej plamicy małopłytkowej potwierdzają też zagraniczne rekomendacje kliniczne, w tym te wydane przez najbardziej cenione towarzystwa naukowe w dziedzinie hematologii, takie jak International Society on Thrombosis and Haemostasis. W związku z powyższym nie powinno eliminować się tej opcji terapeutycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D69.3, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową (łac. *purpura thrombocytopenica immunologica*, ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), lub chorobą Werlhofa, to schorzenie spowodowane przez wytwarzane bez uchwytej przyczyny autoprzeciwciała przeciw płytkowe, skracające czas życia płytek krwi, co prowadzi do spadku ich liczby.



ITP mogą być klasyfikowane u dzieci i dorosłych, zwykle jednak chorują osoby w wieku 20-50 lat, częściej kobiety. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000. U około 5% dzieci z ITP może rozwinąć się przewlekła postać choroby z ciężką małopłytkowością i krwawieniami. ITP u dorosłych jest chorobą przewlekłą, przez długi czas może przebiegać bezobjawowo. Choroba cechuje się okresami remisji i skłonnością do nawrotów.

U około 10% chorych ustępuje samoistnie. Chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek jest większa niż 30 000/ μ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, nie wymagają leczenia. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie farmakologiczne i chirurgiczne (usunięcie śledziony - splenektomia).

Opis wnioskowanego świadczenia

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Endoxan, cyklofosfamid wskazany jest: w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

- Białaczki: ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.
- Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.
- Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsaka Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy 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.

Alternatywna technologia medyczna

Podstawową terapią indukującą remisję w ocenianych wskazaniach wymienianą przez rekomendację są kortykosteroidy oraz IVIG. W przypadku braku odpowiedzi stosuje się chemioterapię, splenektomię oraz HSCT.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10 D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa), u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób. Dowody te wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia.

Badanie Zimmer 2004 wskazuje, że wśród 3 pacjentów leczonych cyklofosfamidem wśród 201 pacjentów włączonych do badania, uzyskano jedną odpowiedź całkowitą, a w dwóch przypadkach leczenie się nie powiodło.

W przeglądzie George 2006 zawarto informację, iż kompletne odpowiedzi wykazało 20-40% pacjentów po kilku miesiącach leczenia przy zastosowaniu zarówno codziennej dawki cyklofosfamidu doustnie jak i przerywanej podaży dawek dożylnych około 1000 mg / m² powtarzanych w odstępach co 4 tygodnie. Wyniki przeglądu wskazują, że pacjenci z liczbą płytek krwi przed leczeniem poniżej

$30 \times 10^3 \mu/L$ w 39 % wykazali odpowiedź całkowitą (CR), zaś wśród tych z liczbą płytek krwi poniżej $10 \times 10^3 \mu/L$ CR wykazało 40%.

Badanie Reiner 1995 prezentujące wyniki leczenia 20 pacjentów z zastosowaniem cyklofosfamidu w postaci impulsów, 13 chorych (65%) uzyskało całkowitą odpowiedź (CR), czterech (20%) odpowiedź częściową (PR), a trzech pacjentów (15%) nie odpowiedziało na terapię. Spośród 13 ankietowanych pacjentów, 8 pozostało w remisji ze stabilnym poziomem płytek krwi w czasie follow-up równemu od 7 miesięcy do 7 lat (mediana 2,5 roku). Pięciu pacjentów wykazało nawracające AITP w okresie od 4 miesięcy do 3 lat po CR. Spośród nich, dwóch pacjentów odpowiedziało na kolejne kursy leczenia cyklofosfamidem w postaci impulsów z remisją od 1 do 4 lat. Z czterech pacjentów, którzy uzyskali PR, dwóch pozostało w częściowej remisji po 10 miesiącach do 4 lat, jeden miał nawrót po 18 miesiącach i po ponownym leczeniu pozostał w remisji po 6 miesiącach.

W badaniu Pizzuto 1984 cyklofosfamid i azatioprynę stosowano u 91 pacjentów z przewlekłą ITP, którzy nie osiągnęli długotrwałej remisji całkowitej (ang. prolonged complete remission, PCR) z użyciem kortykosteroidów lub splenektomii. Spośród nich, 21% osiągnęło PCR, zaś pozytywną reakcję uzyskano w 55%. Podstawowe powikłania obserwowane były w odniesieniu do stosowanych zabiegów. Liczba komplikacji zwiększała się wraz z zastosowaniem bardziej agresywnych środków terapeutycznych. W grupie pacjentów otrzymujących azatioprynę lub cyklofosfamid (91 pacjentów) zaobserwowano leukopenię (27 pacjentów, 30%), infekcje (9 pacjentów, 10%) i kryzys krwotoczny (2 pacjentów, 2%). Tylko jeden pacjent, u którego zaobserwowano nowotwór (rak endometrium), otrzymywał leczenie cyklofosfamidem przez 22 tygodnie. W przypadku pozostałych komplikacji, publikacja nie rozstrzyga czy dotyczyły one azatiopryny czy cyklofosfamidu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Endoxan, do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka.

Wśród częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ - $<= 1/1\ 000$ - $<1/10\ 000$ - $<1/1000$) wymienia się: zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej.

Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki cyklofosfamidu omówione w rekomendacji Prescrire, dotyczą głównie komórek krwi, pęcherza moczowego i serca. Toksyczność hematologiczna objawia się głównie w linii granulocytów i limfocytów, a liczba płytek krwi i krwinek czerwonych są relatywnie oszczędzone. Jednym z głównych zagrożeń związanych z cyklofosfamidem w dużych dawkach jest ryzyko infekcji poprzez zmniejszenie aktywności leukocytów i immunosupresji.

Metabolit cyklofosfamidu, akroleina, może wywołać zależne od dawki zapalenie pęcherza moczowego u do 68% pacjentów leczonych dużymi dawkami przed przeszczepem szpiku kostnego. To uszkodzenie pęcherza moczowego może być kłopotliwe z powodu nagłego początku krwawienia, które jest trudne do zatrzymania oraz rodzi ryzyko zwłóknienia pęcherza. Tym niekorzystnym efektem można zapobiec przez dodanie MESNA (odtrutki dla akroleiny, która tworzy z nią rozpuszczalny kompleks), gdy tylko zostanie osiągnięta dawka 600 mg/m². Odpowiednie wsparcie płynami jest również istotne.

Cyklofosfamid ma działanie kardiotoksyczne, od prostego mikro napięcia elektrokardiograficznego do klinicznej niewydolności serca. Przypadki zawału serca, kardiomiopatii, zapalenia osierdzia i ciężkiej niewydolności serca zostały opisane w przygotowaniu do przeszczepu szpiku kostnego. Ogólna częstość-występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych oceniana jest po między 50% a 75%, a częstośćwystępowania ostrej niewydolności serca w między 7% i 27%. Nie ma skutecznego sposobu zapobiegania toksycznemu działaniu cyklofosfamidu.

Inne działania niepożądane cyklofosfamidu to utrata włosów (ponad połowa pacjentów), nudności, wymioty (w przybliżeniu 50% pacjentów) i śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc (w przybliżeniu 1% pacjentów). Ponadto, cyklofosfamid sam ma działanie rakotwórcze i może powodować w kilka lat po leczeniu raka pęcherza moczowego i białaczkę.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkt leczniczy Endoxan (cyklofosfamid) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z danymi NFZ, cyklofosfamid we wskazaniu określonym kodem ICD-10 D69.3 - samoistna plamica małopłytkowa w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w 2013 roku (I półrocze) był przedmiotem 1 wniosku o refundację. Wydano 1 zgodę, a wartość leku dla cyklu wyniosła 177,84 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje dotyczące leczenia ITP, które wskazują na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii (1 rekomendacja Provan 2010) lub trzeciej linii leczenia (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012), bądź też nie wymieniają go wcale (1 rekomendacja American Society of Hematology, ASH 2011). Cyklofosfamid jest także rekomendowany w leczeniu ITP odpornej na kortykosteroidy i splenektomię (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006).

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje są kortykosteroidy oraz IVIG. W przypadku braku odpowiedzi stosuje się chemioterapię, splenektomię oraz HSCT.

Prescrire w rekomendacji z 1996 roku wskazuje cyklofosfamid jako „possibly helpful” we wskazaniu przygotowanie do przeszczepienia szpiku kostnego, która jest jedną z opcji terapeutycznych w omawianym wskazaniu. Chociaż cyklofosfamid nie jest jedynym lekiem cytotoksycznym stosowanym przed przeszczepem szpiku kości, od lat jest wdrożony do praktyki w wielu krajach, w tym w Stanach Zjednoczonych.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania cyklofosfamidu we wskazaniu samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D69.3, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 258/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 258/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”.
2. Raport nr: AOTM-BP-431-13/2013. Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: Samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3). Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.