



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”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”.*

**Uzasadnienie**

*Mimo, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10 D69.3, u których stosowano cyklofosfamid, a dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe (badania kohortowe lub serie przypadków, w których leczeniu cyklofosfamidem poddano zaledwie kilka osób) i wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia. Odnaleziono rekomendacje dotyczące leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP). Wskazują one na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii (1 rekomendacja Provan 2010) lub trzeciej linii leczenia (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012). Cyklofosfamid jest także rekomendowany w leczeniu ITP odpornej na kortykosteroidy i splenektomię (1 rekomendacja International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006).*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie MZ z 15.10.2013, pismo znak : MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”. Kod D69.3 oznacza samoistną plamicę małopłytkową.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie raportu skróconego.

**Problem zdrowotny**

ICD-10: D69.3 – samoistna plamica małopłytkowa

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 <150 000/μl. 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. Cechuje się okresami remisji i skłonnością do nawrotów. Małopłytkowość może się utrzymywać przez wiele lat, nawet w okresach klinicznych remisji. U około 10% chorych ustępuje samoistnie. Chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek jest większa niż 30 000/ $\mu$ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, nie wymagają leczenia. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie farmakologiczne i chirurgiczne (usunięcie śledziony - splenektomia).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Cyklofosfamid jest lekiem 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 fragmentacje 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.

Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.

Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne. Odnaleziono rekomendacje dla następujących wskazań: POEMS, HLH, ITP. W odnalezionych rekomendacjach jako terapie alternatywne stosowane w tych wskazaniach poza cyklofosfamidem zostały wymienione: kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednisolon, prednis(ol)on), anti-D, IVIG, azatiopryna, cyklosporyna A, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, splenektomia, agonista receptora TPO, alkaloidy vinca, winkrystyna, HSCT

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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 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 / m<sup>2</sup> powtarzanych w odstępach co 4 tygodnie.

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 rozgranicza czy dotyczyły one azatiopryny czy cyklofosfamidu.

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia cyklofosfamidem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Endoxan jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka.

Wśród częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  -  $\leq 1/1\ 000$  -  $<1/10\ 000$  -  $<1/1000$ ), ChPL wymienia: 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/m<sup>2</sup>. Odpowiednie wsparcie płynami jest również istotne.

Cyklofosfamid ma działanie kardiotoxyczne, 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 częstość występowania 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) (10). Ponadto, cyklofosfamid sam ma działanie rakotwórcze i może powodować w kilka lat po leczeniu raka pęcherza moczowego i białaczkę.

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych cyklofosfamidu w Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie. Produkt leczniczy Endoxan (cyklofosfamid) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W I półroczu 2013 roku całkowite koszty refundacji cyklofosfamidu przedmiotowym wskazaniu wyniosły 177,84 PLN.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-13/2013, Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: Samoistna płamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3), październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.