



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 147/2016 z dnia 16 maja 2016 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 uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990240814	<ul style="list-style-type: none">- zespół hemofagocytowy- zespół POEMS;- małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami;- anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;

Lek powinien być w dalszym ciągu dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej: 117.1, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 351/2013 z 10 grudnia 2013 r. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie.

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: małopłytkowość i anemia hemolityczna oporna na leczenie steroidami, zespół hemofagocytowy (HLH), zespół POEMS, u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne są jednak skąpe dowody naukowe (głównie badania kohortowe lub serie przypadków) wskazujące na celowość stosowania leku w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne wymieniają cyklofosfamid jako opcję terapeutyczną w leczeniu zespołu POEMS, zespołu fagocytowego i jednej z postaci małopłytkowości.



Brak jest danych o liczbie chorych w Polsce – szacuje się, że w ciągu roku na pierwotny zespół hemofagocytowy zachoruje mniej niż jedno dziecko; na świecie zdiagnozowano tylko kilkaset przypadków zespołu POEMS, liczba danych o opornych na steroidy anemii hemolitycznych i małopłytkowości jest trudna do oszacowania przede wszystkim ze względu na różnorodne postaci tych chorób. Trudno oczekiwać, że zostaną przeprowadzone duże randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia tych chorób poszczególnymi lekami/schematami leczenia.

Cyklofosfamid nie należy do leków pierwszego wyboru, może jednak stanowić jedną z opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia leczenia innymi lekami dla chorych z omawianymi jednostkami chorobowymi.

W odniesieniu do leczenia zespołu hemofagocytowego odnaleziono 2 opisy serii przypadków (Ueda 2014 i HU 2012) oraz wstępną analizę badania II fazy (Xu 2013).

- opis Ueda 2014 dotyczył 3 pacjentów z toczeniem rumieniowatym, u których wystąpił HLH. U chorych leczonych m.in. cyklofosfamidem zanotowano poprawę objawów,

- opis Hu 2012 dotyczył 15 chorych z HLH, u większości z nich po stosowaniu m.in. cyklofosfamid (schemat leczenia COP- cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) uzyskano poprawę pod względem klinicznym i w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych,

- wstępna analiza trwającego prospektywnego, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy z zastosowaniem schematu intensywnej chemioterapii DA-EPOCH (etopozyd, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) w leczeniu chorych z chłoniakiem nieziarniczym, u których wystąpił HLH wykazała, że odpowiedź na leczenie uzyskano u połowy z 20 chorych.

W odniesieniu do małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie steroidami odnaleziono badanie prospektywne (Thabet 2014), 2 badania retrospektywne (Davies 2015 i Barcellini 2014) oraz opisy serii przypadków (Takai 2013) i opis przypadku (Anwer 2015).

- w badaniu prospektywnym (Thabet 2014) oceniano skuteczność cyklicznej terapii cyklofosfamidem u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie anemią hemolityczną. U części 14/17 pacjentów po 4 miesiącach uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, a po sześciu miesiącach całkowitą odpowiedź uzyskano u 8 chorych, a częściową u 9 pacjentów. Nastąpił istotny wzrost średniego stężenia hemoglobiny i spadek średniego stężenia retykulocytów,

- w wieloośrodkowym retrospektywnym badaniu z udziałem 308 chorych z pierwotną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną (Barcellini 2014) pacjentom podawano kilka leków (m.in. cyklofosfamid,

winkrystyna, rituksimab, prednizon) uzyskując u części z nich odpowiedź na leczenie. Trudno ocenić wpływ poszczególnych leków na skuteczność terapii,

- U 2 chorych z ciężką trombocytopenią ze zwłóknieniem szpiku kostnego, wysoką gorączką, powiększeniem wątroby i śledziony zastosowanie cyklofosfamidu przyniosło poprawę kliniczną (Takai 2013). Poprawił się także stan pacjentki z oporną immunologicznie trombocytopenią leczonej cyklofosfamidem (Anwer 2015),

- u 38 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną poddanych plazmaferezie i leczonych immunosupresyjnie steroidami w przypadkach odpornej choroby (Davies 2015) stosowano jeden z leków: cyklofosfamid lub rituksimab lub mykofenolan mofetilu lub winkrystynę. Ten sposób terapii dawał szybszą odpowiedź na leczenie i zmniejszył liczbę nawrotów.

W odniesieniu do zespołu POEMS odnaleziono przegląd Cochrane (Kubawara 2012), jednośrodkowe badanie (Jimenes- Zepeda 2011), 2 opisy serii przypadków (Ma 2016, Muto 2015), opis przypadku (Inso 2013) i pracę poglądową (Dispenzieri 2012).

- w przeglądzie Cochrane (Kuwabera 2012) cyklofosfamid został wymieniony jako jedna z opcji leczenia, chociaż wskazano na ograniczoną ilość dowodów naukowych uzasadniających jego stosowanie,

- w jednośrodkowym badaniu (Jimenez-Zepeda 2011), mającym na celu ocenę roli cyklofosfamidu jako leczenia indukcyjnego w zmniejszeniu częstości występowania zespołu wszczepienia po transplantacji autologicznych komórek macierzystych, u ponad połowy chorych osiągnięto odpowiedź hematologiczną. Wszyscy pacjenci odnieśli korzyść kliniczną. Przed rozpoczęciem podawania cyklofosfamidu 3 chorych uznano za niekwalifikujących się do przeszczepu, a po 3 kursach leczenia ich stan na tyle się poprawił, że zostali zakwalifikowani do przeszczepu,

- u wszystkich 5 mężczyzn z zespołem POEMS, u których zastosowano immunoterapię „autologous cytokine-induced killer cell” połączoną z cyklofosfamidem (Ma 2016), uzyskano odpowiedź na leczenie neuropatii, a u części uzyskano częściową remisję w odniesieniu do objętości płynów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej,

- u 2 chorych z zespołem POEMS z postępującym wzrostem objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej bez podwyższonego poziomu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (Muto 2015), cyklofosfamid został podany w trakcie przygotowań do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych,

- u pacjenta z zespołem POEMS po podaniu cyklofosfamidu i prednizonu uzyskano poprawę funkcji motorycznych i zmniejszenie bólu neuropatycznego (Inso 2013),

- z przeglądu terapii stosowanych w zespole POEMS (Dispenzieri 2012) wynika celowość stosowania cyklofosfamidu w połączeniu z innymi lekami (talidomid po winkrystynie, doksorubicynie i dekaometazonie, buvacizumab, bortezomib), na co wskazuje uzyskanie poprawy u części pacjentów w zakresie różnych parametrów.

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje kliniczne:

Rekomendacja dotycząca leczenia HLH (British Society for Immunology, BSI 2011) uznaje cyklofosfamid za możliwie użyteczny w leczeniu tej choroby. Rekomendowanym postępowaniem jest jednak zastosowanie protokołu HLH-2004 polegającego na podawaniu: etopozydu, deksametazonu, cyklosporyny A oraz metotreksatu.

Rekomendacja dotycząca leczenia POEMS (European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011) wymienia cyklofosfamid jako możliwie użyteczny w leczeniu tego zespołu, jednakże leczenie podstawowe powinno opierać się o radioterapię i terapię melfalanem.

Rekomendacja dotycząca leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006) wskazuje na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej linii leczenia tego schorzenia po nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami i splenektomii.

Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazań: zespół aktywacji makrofagów oraz małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie steroidami.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.306.2016.1.ISU z dnia 06.05.2016r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęci refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 180 mg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt.), 5909990219797	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Myfortic, tabl. dojel., 360 mg, 120 szt. (12 blist. po 10 szt.), 5909990219209	
azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 stoik po 50 szt.), 5909990232819	
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 stoik po 30 szt.), 5909990232826	
	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 szt. (4 blist. po 25 szt.), 5909990277810	
ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	- białaczka z dużych granularnych limfocytów T;
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	- wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego;
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946624	- zespół aktywacji makrofagów;
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426	<ul style="list-style-type: none"> - zespół hemofagocytowy; - małopłytkowość oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny – - leczenie paliatywne; - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946525	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715	
colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiole, 5909990366514	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; - zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza
cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990240814	<ul style="list-style-type: none"> - zespół hemofagocytowy - zespół POEMS; - małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; - anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;
danazolium	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt), 5909990925339	<ul style="list-style-type: none"> - małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny
everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., (6 blist.po 10 szt.) 5909990211357	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Certican tabletki, tabl., 0,25 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211654	
	Certican tabletki, tabl., 0,75 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211845	
itraconazolum	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka
	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	
	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262	
	Itrokast, kaps. Twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	
	Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317	
	Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909991053819	
sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., 5909990985210	- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	- stwardnienie guzowate; - limfangioleiomiomatoza; - nowotwór z epiteloidalnych komórek przynacznyniowych;
sulfamethoxazolum + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	- zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka;
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	- zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka;
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909997231563	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991192341	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991232092	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710	
tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990051052	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990051076	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., 5909990699957	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990051137	
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990783489	
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990783571	
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990783533	
	Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,75 mg, 30 szt., 5909991192709	
	Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., 5909991192730	
	Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg, 90 szt.5909991192754	
	Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg, 30 szt.5909991192761	
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713	
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213	
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312	
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990821006	
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990821228	
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990821280	
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990836857	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990836888	
	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990836949	
valganciclovirum	Ceglar, tabl. powl., 450 mg, 60 szt., 5909991207229	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;
	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	
	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej
vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg, 100 szt., 5909990312818	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia
	Sabril, granulát do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., 5909990832712	

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

- Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.434.24.2016 „Endoxan (cyklofosfamid) we wskazaniach: zespół hemofagocytowy (HLH), małopłytkowości i anemii hemolityczne odporne na leczenie sterydami, zespół POEMS”. Data ukończenia 4 maja 2016 r.