



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Endoxan (cyklofosfamid)
we wskazaniach: zespół hemofagocytowy (HLH),
małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na
leczenie sterydami, zespół POEMS

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania
ze środków publicznych leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport Nr: OT.434.24.2016

Warszawa, 4 maja 2016 r.

Zastosowane skróty:

µg	mikrogram
µl	mikrolitr
A-HLH	limfocytocytaza hemofagocytarna indukowana przez chorobę autoimmunologiczną (autoimmune-associated HLH)
ACR	American College of Rheumatology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIHA	pierwotna autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (autoimmune hemolytic anemia)
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek hemopoetycznych
allo-SCT	allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANA	przeciwciała przeciwnjądrowe (anti-nuclear antibodies)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (absolute neutrophil count)
APTT	czas kaolinowo-kefalinowy (activated partial thromboplastin time)
ASCT	przeszczep autologiczny komórek macierzystych (autologous stem cell transplant)
ASH	American Society of Hematology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BEV	bewacizumab
BSI	British Society for Immunology
CAD	choroba zimnych aglutynin (cold agglutinin disease)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIK	cytokine-induced killer cell
CMV	wirus cytomegalii (cytomegalovirus)
COP	Schemat leczenia: cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon
CP	Schemat leczenia: cyklofosfamid, prednizon
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)
CTX	cyklofosfamid
CyA	cyklosporyna
d	dzień
DA-EPOCH	schematu intensywnej chemioterapii: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doxorubicyna
DAT	bezpośrednie oznaczenie antyglobuliny
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie
dL	decylitr
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (deoxyribonucleic acid)
dot.	dotyczy
draż.	drażetki
EBV	wirus Epsteina-Barr
EFNS	European Federation of Neurological Societies

ES	zespół wszczepienia (engraftment syndrome)
et al.	i inni
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FHL	rodzinna limfohistocytoza hemofagocytna (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)
FIB	fibrynogen
fiol.	fiolka
g	gram
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor)
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hemoglobina
HbF	hydroksykarbamid
HbS	sierpowate krwinki czerwone (sickle hemoglobin)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HC	Health Canada
HCT	przeszczep komórek hemopoetycznych
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HLH	limfohistocytoza hemofagocytna (hemophagocytic lymphohistiocytosis), inaczej zespół hemofagocytowy (hemophagocytic syndrome)
HSCT	przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation)
HSV	wirus opryszczki (herpes simplex virus)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	dożylnie (in venam)
I-HLH	limfohistocytoza hemofagocytna indukowana zakażeniem (infection-associated HLH)
ICR	International Consensus Report
IL	interleukina
INF	interferon
INR	wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (international normalized ratio)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITP	pierwotna <i>małopłytkowość</i> immunologiczna/ immunologiczna (samoistna) plamica małopłytkowa (immune thrombocytopenic purpura)
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie (intravenous immunoglobulin)
kg	kilogram
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
l	litr
LD	niska dawka (low dose)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (lactic dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
Lz	lek dostępny w ramach lecznictwa zamkniętego

M-HLH	4imfo histiocytoza hemofagocytarna indukowana przez nowotwór (malignancy-associated HLH)
MAS	zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome)
MESNA	2-merkaptoetanosulfonian sodu
mg	milligram
ml	mililitr
mln	million
mmol	milimol
MRSA	gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (methicillin-resistant staphylococcus 4rans)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	nanogram
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHL	4łłonia nieziaarniczny (non-Hodgkin lymphoma)
NK	limfocyty NK (natural killers)
np.	Na przykład
nr	numer
ONLS	Overall Neuropathy Limitation Scale
OS	całkowite przeżycie (overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	(ang. p-value) poziom istotności
p.o.	doustnie (per os)
PBMC	komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell)
PBSC	komórki macierzyste z krwi obwodowej (peripheral blood stem cell)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival)
pg	pikogram
PLEX	plazmafereza
PLT	płytki krwi (platelets)
POEMS	Zespół polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammopatii I zaburzeń skórnych (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
PS	stan sprawności (performance status)
PSL	prednizon
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
r.	rok
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rp	lek dostępny na receptę
RP	Rada Przejrzystości
RTX	rituksimab

SF	stężenie ferrytyny w surowicy
sHLH	wtórna limfohistiocytoza hemofagocytarna (secondary HLH)
SIRS	zespół układowej odpowiedzi zapalnej (55rans fo inflammatory response syndrome)
szt.	Sztuka
tabl.	Tabletki
TG	trójglicerdydy (triglycerides)
TGF	transformujący czynnik wzrostu (5rans forming growth)
TNF	czynnik martwicy guza (tumor necrosis factor)
TTP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (thrombotic thrombocytopenic purpura)
tyg.	tygodni
tys.	Tysięcy
tzw.	tak zwany
U/l	jednostek na litr
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAIHA	autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (warm autoimmune hemolytic anemia)
VAD	Schemat leczenia: winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon
VCR	winkrystyna
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
VZV	wirus ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus)

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	7
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Zespół hemofagocytowy (HLH)	9
2.1.2.	Małopłytkowości oporne na leczenie sterydami	11
2.1.3.	Anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami	12
2.1.4.	Zespół POEMS	15
2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.3.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	17
2.3.1.	Zagadnienia rejestracyjne	17
2.3.2.	Wskazania zarejestrowane	19
2.3.3.	Wskazania, których dotyczy wnioszek	20
2.3.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	20
2.4.	Opis świadczeń alternatywnych	20
2.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	20
2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	21
3.	Opinie ekspertów	25
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1.	Rekomendacje kliniczne	26
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	28
5.	Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2.	Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	30
6.	Wskazanie dowodów naukowych	31
6.1.	Analiza kliniczna	31
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	31
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	32
6.1.2.1.	HLH	32
6.1.2.2.	Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami	34
6.1.2.3.	POEMS	36
6.1.3.	Bezpieczeństwo	38
7.	Podsumowanie	40
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	40
	Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie	40
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	40
8.	Piśmiennictwo	44

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 5.04.2016, znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Cyklofosfamid w części wskazań pozarejstracyjnych, znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., załącznik A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zespół hemofagocytowy, zespół POEMS; małopłytkowość i anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.

Typ zlecenia: art. 31n ust. 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r., poz. 581 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Endoxan (cyklofosfamid), tabletki drażowane, 50 mg, 50 szt.; Kod EAN 5909990240814

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

zespół hemofagocytowy, zespół POEMS; małopłytkowość i anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa
tel.: +48 22 488 37 77
fax: +48 22 488 37 70

Baxter Manufacturing Sp. z o.o. – PRODUKCJA
ul. Wojciechowska 42 B
20-704 Lublin
tel.: +48 81 524 69 00
fax: +48 81 524 69 01

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

-

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Zgodnie z powyższym zleceniem Agencja dokonała identyfikacji leków spełniających powyższe kryteria. W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny substancji czynnej: cyklofosfamid we wskazaniach: zespół hemofagocytowy, zespół POEMS; małopłytkowość i anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami. Powyższe wskazanie było wcześniej przedmiotem prac AOTM/AOTMiT i niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-BP-431-12/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Zespół hemofagocytowy (HLH)

Istotą zespołu hemofagocytowego (ang. *hemophagocytic syndrome*; inaczej limfohistiocytoza hemofagocytarna, ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), jest nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co prowadzi do naciekania narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego. Dochodzi do fagocytozy komórek układu krwiotwórczego, czemu towarzyszą objawy zespołu układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS). Skutkiem cytopenii są wtórne infekcje i powikłania krwotoczne, a konsekwencją nacieków narządowych mogą być np. cechy uszkodzenia wątroby czy zaburzenia neurologiczne. [Zoń-Giebel 2008]

Wyróżnia się dwie formy HLH: pierwotną (genetyczną) oraz wtórną (nabytą). HLH uwarunkowane genetycznie dzieli się na postaci rodzinne oraz występujące we wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych. Wtórne formy HLH (ang. *secondary HLH* – sHLH) rozwijają się jako następstwo intensywnej aktywacji immunologicznej wywołanej przez: zakażenie (ang. *infection-associated HLH* – I-HLH), chorobę autoimmunologiczną (ang. *autoimmune-associated HLH* – A-HLH) lub nowotwór (ang. *malignancy-associated HLH* – M-HLH). [Machaczka 2012]

Epidemiologia

Do niedawna uważano, że rodzinna HLH (ang. *familial haemophagocytic lymphohistiocytosis*, FHL) dotyczy jedynie niemowląt i młodszych dzieci. Jednak w miarę coraz powszechniejszego stosowania genetycznych metod diagnostycznych okazało się, że może również ujawniać się w późniejszym wieku (tzw. *late-onset FHL*), w tym u dorosłych.

Zapadalność na FHL, według wyników retrospektywnego badania szwedzkiego, została oceniona na 0,12 na 100 tys. dzieci/rok. [Machaczka 2012]

Częstość występowania rodzinnej HLH zależy od regionu geograficznego i jest szacowana na 1/1 000 000 urodzonych dzieci w Skandynawii w porównaniu z 1/50 000 we Włoszech. Dane odnoszące się do populacji polskiej pozostają nieznane.

Występowanie wtórnych zespołów hemofagocytarnych jest trudne do oszacowania, co wynika z niejasności nomenklatury oraz braku jednoznacznych kryteriów diagnostycznych. Fakt, że w ostatnich latach liczba publikowanych przypadków znacznie się zwiększa, jest raczej wyrazem częstszego rozpoznawania tego zespołu niż rzeczywistego wzrostu zachorowalności. [Zoń-Giebel 2008]

Wiadomo jednak, że sHLH występuje znacznie częściej niż FHL. Na podstawie dużego retrospektywnego badania nad występowaniem wszystkich typów HLH w Japonii (Ishii et al. 2007), przeprowadzonego w latach 2001–2005, stwierdzono, że najczęściej obserwowane formy to: HLH wywołane zakażeniem EBV (EBV-HLH) (rozpoznano w 34% przypadków, 163 z 482 pacjentów); I-HLH spowodowane innym zakażeniem niż EBV (stwierdzone w 29% przypadków, 138 z 482 chorych); M-HLH (rozpoznano u 22% badanych, 108 z 482 pacjentów, z czego 84 chorych na chłoniaki złośliwe); A-HLH (wystąpiło w 11% przypadków, 53 z 482 pacjentów); FHL (stwierdzono w 4% przypadków, 20 z 482 badanych). [Machaczka 2012]

Etologia i czynniki ryzyka

Postacie rodzinne (ang. *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*, FHL) są dziedziczone autosomalnie recesywnie i zależą od występowania różnych mutacji w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoksyczności limfocytów.

Najczęstszą przyczyną sHLH są infekcje, przede wszystkim wirusem Epsteina-Barr (EBV). Ponadto zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), adenowirusem, wirusem opryszczki (HSV), ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz wirusem grypy, wirusami zapalenia wątroby czy HIV – mogą prowadzić do rozwoju l-HLH. Jednak należy pamiętać, że wszystkie uogólnione zakażenia, w tym bakteryjne (np. mykobakteriozy), grzybicze (*Aspergillus*) oraz pasożytnicze (np. *Pneumocystis jiroveci*) mogą spowodować l-HLH.

Jedną z postaci limfohistiocytozy hemofagocytarnej jest A-HLH, nazywana w dalszym ciągu przez wielu reumatologów zespołem aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS), która występuje najczęściej w układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (7–10% przypadków). Może również pojawić się w przebiegu choroby Stilla, toczniu rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zespole Sjögrena, zapaleniu skórno-mięśniowym, chorobie Kawasaki, mieszanej chorobie tkanki łącznej oraz w sklerodermii. [Machaczka 2012]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny HLH może być bardzo barwny, wykazujący podobieństwo do sepsy przebiegającej z objawami wewnątrznaczyniowego wykrzepiania, a przez to trudny do rozpoznania. Typowymi objawami obserwowanymi w przebiegu HLH są uporczywa gorączka ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, utrzymująca się ponad siedem dni mimo stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego) oraz powiększenie śledziony, stwierdzone w połączeniu z cytopenią we krwi obwodowej (obejmującą przynajmniej dwie z trzech linii komórkowych).

Ponadto możliwe są powiększenie wątroby i (lub) węzłów chłonnych, nagłe wystąpienie nietypowych objawów neurologicznych (objawy oponowe, zaburzenia równowagi, zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy i wzroku, drażliwość, uogólniona neuropatia motoryczna – niemożność wstania z łóżka) oraz pojawienie się skazy małopłytkowej, żółtaczk, obrzęków czy też wysypki.

Badanie cytologiczne i (lub) histopatologiczne ujawnia akumulację limfocytów i makrofagów (histiocytów), wykazujących niekiedy hemofagocytozę, w szpiku kostnym, śledzionie, wątrobie i węzłach chłonnych. Obraz histologiczny wątroby przypomina przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby.

Badania laboratoryjne ujawniają typową dla HLH hiperferrytynemię (nierzadko >10 tys. $\mu\text{g/l}$), a ponadto mogą wykazać hipertrójglicerydemię, hipofibrynogenemię, koagulopatię [wydłużenie INR i (lub) APTT], hiponatremię, czy zwiększone stężenie bilirubiny i transaminaz wątrobowych. Ponadto stwierdza się we krwi obwodowej zwiększone stężenie INF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, sIL-2R (sCD25) czy TNF- α .

Dla FHL typowe jest stwierdzenie, w specjalnych testach czynnościowych, znacznego obniżenia (lub zaniku) aktywności komórek NK.

Diagnostyka

The Histiocyte Society opracowało zalecenia diagnostyczne dotyczące rozpoznawania HLH, według których konieczne jest stwierdzenie co najmniej pięciu z ośmiu kryteriów diagnostycznych, aby móc rozpoznać HLH.

Kryteria te to: gorączka, powiększenie śledziony, cytopenia (obejmująca przynajmniej dwie linie komórkowe; stężenie hemoglobiny (Hb) we krwi obwodowej < 90 g/l, stężenie płytek krwi (PLT) we krwi obwodowej $< 100 \times 10^9/l$, stężenie granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej $< 1,0 \times 10^9/l$), hiperferrytynemia (> 500 $\mu\text{g/l}$), hipertrójglicerydemia (trójglicerydy na czczo $> 3,0$ mmol/l) i (lub) hipofibrynogenemia ($< 1,5$ g/l), hemofagocytoza w szpiku kostnym i (lub) śledzionie oraz (lub) w wątrobie, zwiększone stężenie sIL-2R (sCD25) w osoczu ($> 2\ 400$ U/l), a także obniżona (lub zerowa) aktywność komórek NK. [Machaczka 2012]

Leczenie

Terapia każdej formy choroby polega na wygaszaniu pobudzonego układu immunologicznego przez niszczenie aktywowanych CD8+ limfocytów T i makrofagów oraz na usunięciu czynnika ją wywołującego. W przypadku FHL dodatkowym celem leczenia jest korekcja wrodzonego defektu immunologicznego. [Machaczka 2012]

W przypadku rodzinnej HLH standard leczenia immunochemioterapią został wyznaczony przez badanie HLH-94, a następnie HLH-2004. Schematy te oparto na stosowaniu deksametazonu, etopozyny i cyklosporyny A. Taka terapia umożliwiła przygotowanie do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-SCT), będącej jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie. Podobny protokół zastosowano z powodzeniem w leczeniu HLH związanej z infekcją EBV. [Zoń-Giebel 2008]

W przypadkach l-HLH oraz A-HLH dobre wyniki uzyskuje się, wprowadzając jako terapię pierwszego rzutu dożylną immunoglobulinę (IVIG) oraz duże dawki kortykosteroidów.

Nie ma jednolitego schematu leczenia sHLH. Należy, o ile to możliwe, leczyć przyczynę choroby oraz stosować leczenie objawowe. W przypadkach sHLH nieodpowiadających w krótkim czasie na IVIG oraz kortykosteroidy, należy stosować leczenie według protokołów immunochemioterapii (HLH-94, HLH-2004). [Machaczka 2012]

Rokowanie

Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz dużą umieralnością. Niestety, immunochemioterapia w FHL (protokoły HLH-94 czy HLH-2004) jest jedynie czasowo skuteczna w uzyskaniu kontroli nad chorobą, a przebieg FHL zawsze kończy się zgonem, jeśli u chorego nie zostaną przeszczepione allogeniczne hemopoetyczne komórki macierzyste. [Machaczka 2012]

2.1.2. Małopłytkowości odporne na leczenie sterydami

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\,000/\mu\text{l}$. [Szczeklik 2005]

Epidemiologia

Małopłytkowość występuje u około 2,5% zdrowej populacji. Nie odnaleziono danych dotyczących występowania małopłytkowości odpornej na sterydy. [Szczeklik 2005]

Etologia i czynniki ryzyka

Przyczyny małopłytkowości mogą być różne. Może rozwinąć się ona w drodze zmniejszenia liczby megakariocytów w szpiku lub niedostatecznego wytwarzania płytek krwi z innego powodu (małopłytkowości „centralne”). Małopłytkowość może być spowodowana także przez nadmiernie szybkie usuwanie płytek krwi z krążenia (małopłytkowości „obwodowe”), które może nastąpić wskutek obecności przeciwciał przeciwplatekcyjnych (małopłytkowości „obwodowe” immunologiczne), w tym autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym płytkom krwi (małopłytkowości autoimmunologiczne) bądź wskutek działania czynników nieimmunologicznych. Innymi przyczynami są nieprawidłowy rozdział płytek krwi w ustroju bądź rozcieńczenie płytek krwi. W niektórych stanach chorobowych może współistnieć kilka ww. mechanizmów. [Szczeklik 2005]

Obraz kliniczny

W małopłytkowościach objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle wtedy, gdy liczba płytek wynosi $<30\,000/\mu\text{l}$. W wielu przypadkach nie ma jednak korelacji między liczbą płytek, długością czasu krwawienia i nasileniem skazy.

Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-słuzówkowe. Drobne wybroczyny pojawiają się na skórze kończyn, tułowia, rzadziej twarzy oraz na błonie śluzowej jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródczaszkowe, które mogą być śmiertelne. [Szczeklik 2005]

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie zmniejszonej liczby płytek we krwi obwodowej. Gdy liczba płytek jest dostatecznie mała, występuje skaza krwotoczna. Mogą też występować objawy związane z chorobą podstawową lub zespołem, której składową jest małopłytkowość. W razie takiego podejrzenia wykonuje się odpowiednie dodatkowe badania diagnostyczne.

Duże znaczenie ma badanie szpiku (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja), wykazujące zmniejszoną liczbę lub nieprawidłową morfologię megakariocytów. [Szczeklik 2005]

Leczenie

Leczenie różni się w zależności od przyczyny i pochodzenia małopłytkowości.

Generalnie w pierwszej kolejności podejmuje się próbę zastosowania kortykosteroidów - GKS (zwanymi często potocznie, choć nieprawidłowo, „sterydami”). U większości chorych (ponad 90%) podanie kortykosteroidu powoduje pożądaną liczbę płytek. Efekt ten rzadko jest trwały – po odstawieniu leku liczba płytek ponownie spada. Może się również zdarzyć, że podanie kortykosteroidu nie spowoduje żadnego wzrostu liczby płytek krwi. Należy wówczas kontynuować terapię przez kilka tygodni, aby upewnić się, że efekt nie nastąpi z opóźnieniem. Następnie należy stopniowo odstawić lek, aby nie zwiększać ryzyka działań niepożądanych, które mogą pojawić się przy dłuższym jego stosowaniu.

W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub pacjent jest od nich zależny (liczba płytek spada po ich odstawieniu), wskazane jest wówczas stosowanie IVIG i leków immunosupresyjnych lub usunięcie śledziony.

W małopłytkowościach wrodzonych stosuje się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (KKP), desmopresynę będącą syntetyczną pochodną wazopresyny, interleukinę 3, rekombinowany czynnik VIIa. W przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu wykonuje się także splenektomię. Przy utrwałonej małopłytkowości za najskuteczniejszą metodę leczenia uznaje się przeszczepienie komórek hemopoetycznych (HCT).

Małopłytkowości nabyte leczy się za pomocą usunięcia czynnika sprawczego, tj. leczenia choroby podstawowej, zaś jedynie w razie potrzeby przetacza się KKP. [Szczeklik 2005]

Rokowanie

Małopłytkowości mają tendencję do nawrotów. W zależności od rozpoznania część z nich może ustępować samoistnie, a część cechuje wysokie ryzyko zgonu. [Szczeklik 2005]

2.1.3. Anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami

Niedokrwistości hemolityczne (inaczej anemie hemolityczne) to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu erytrocytów i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). [Szczeklik 2005]

Epidemiologia

Odnalezione w piśmiennictwie szczegółowe dane wskazują, że:

- Sferocytoza wrodzona - występuje z częstością 1/5000 urodzeń, a w Europie Północnej 1/1000 urodzeń; dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca w około 75% przypadków, a w pozostałych zwykle jako cecha autosomalna recesywna; istnieje ryzyko przekazania potomstwu nabytej mutacji jako cechy autosomalnej dominującej.
- Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej - najczęstszy defekt metaboliczny erytrocytów; na świecie choruje 200-400 mln osób. W Polsce występuje z częstością 1/100 000; dziedziczenie sprzężone z płcią.
- Niedobór kinazy pirogronianowej - jest najczęstszą w Europie Północnej (40% przypadków) przyczyną wrodzonych przewlekłych niesferocytowych niedokrwistości hemolitycznych spowodowanych defektem enzymatycznym erytrocytu; dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna.
- Talasemie - należą do najczęstszych chorób wrodzonych na świecie; występują zwłaszcza w krajach śródziemnomorskich, na Środkowym Wschodzie i w południowo-wschodniej Azji; w Polsce występują bardzo rzadko.
- Niedokrwistość sierpowatokrwińkowa - nosicielami mutacji jest 20-40% czarnych mieszkańców Afryki tropikalnej i 5-10% zamieszkałych w Ameryce Północnej i Południowej; w Europie występuje rzadko.
- Nocna napadowa hemoglobinuria - zpadalność roczna wynosi około 1/mln.; występuje w każdym wieku, najczęściej między 25. a 45. r.ż. [Szczeklik 2005]

Etologia i czynniki ryzyka

Przyczyna hemolizy może być:

- 1) wrodzona - pierwotny defekt wewnątrzkrwinkowy - defekty błony komórkowej, enzymopatie, hemoglobinopatie, talasemie;
- 2) nabyta - pierwotne zaburzenie zewnątrzkrwinkowe (z wyjątkiem nocnej napadowej hemoglobinurii) – immunologiczne, nieimmunologiczne lub urazowe.

Hemoliza może zachodzić wewnątrznaczyniowo lub pozanaczyniowo (w śledzionie lub wątrobie). [Szczeklik 2005]

Obraz kliniczny

Niedokrwistości hemolitycznej towarzyszą ogólne objawy podmiotowe i przedmiotowe niedokrwistości, tj. osłabienie i łatwa męczliwość, upośledzenie koncentracji i uwagi, ból i zawroty głowy, tachykardia (w ciężkiej postaci), błądliwość skóry i błon śluzowych (zażółcenie w niedokrwistości hemolitycznej), w zależności od rodzaju niedokrwistości różna jest charakterystyka erytrocytów oraz dodatkowo żółtaczką o różnym nasileniu, a także powiększenie śledziony i wątroby różnego stopnia - wskutek zwiększonego rozpadu erytrocytów i przeładowania żelazem. [Szczeklik 2005]

Diagnostyka

Obserwowane są nieprawidłowości w badaniach pomocniczych. W badaniu morfologicznym krwi obwodowej rozpoznawane są:

- niedokrwistość normocytowa i normochromiczna (a w talasemii mikrocytowa i hipochromiczna), erytrocyty o zmienionym kształcie (mikrosferocyty, eliptycyty), fragmenty erytrocytów;
- erytroblasty (w ciężkiej niedokrwistości);
- retikulocytoza.

W badaniu morfologicznym szpiku zauważa się wzmożenie erytropoezy, przejawiające się rozrostem linii erytropoetycznej z odnową megaloblastyczną.

W innych badaniach laboratoryjnych występują zmiany wspólne dla wszystkich przypadków hemolizy, czyli:

- zmniejszenie stężenia lub nieobecność haptoglobiny w osoczu;
- zwiększone stężenie bilirubiny niesprężonej w surowicy;
- zwiększona aktywność LDH (pochodzi z rozpadłych erytrocytów) w surowicy;
- zwiększone wydalanie urobilinogenu z moczem;
- zwiększone wydalanie sterkobilinogenu z kałem;
- zmniejszona oporność osmotyczna erytrocytów;
- skrócony czas przeżycia erytrocytów (znakowanych ^{51}Cr).

Natomiast w hemolizie wewnątrznaczyniowej występują dodatkowo: zwiększone stężenie wolnej Hb w surowicy, obecność Hb w moczu, wydalanie hemosyderyny z moczem (w przewlekłej hemolizie wewnątrznaczyniowej). [Szczeklik 2005]

Leczenie

Leczenie różni się w zależności od postaci niedokrwistości hemolitycznej:

- 1) Postacie wrodzone:
 - a) Sferocytoza wrodzona
 - przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) - w okresach nasilenia niedokrwistości;
 - splenektomia - w cięższych przypadkach, nie wcześniej niż po 7. rż, chyba że konieczne są częste przetoczenia KKCz.
 - b) Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
 - unikanie czynników wywołujących hemolizę;
 - suplementacja kwasu foliowego - w razie niedoboru;
 - przetoczenie KKCz - w razie ciężkiej niedokrwistości;
 - splenektomia - wskazana u chorych z częstymi i ciężkimi epizodami hemolizy;
 - c) Niedobór kinazy pirogronianowej
 - suplementacja kwasu foliowego - w nasilonej hemolizie
 - przetoczenia KKCz - w okresach nasilenia niedokrwistości
 - splenektomia - u chorych z ciężką niedokrwistością wymagających przetoczeń KKCz, ze zwiększonym wychwytem erytrocytów w śledzionie i powiększeniem śledziony
 - d) Methemoglobinemia
 - wrodzona: kwas askorbinowy p.o. w dawkach podzielonych, witamina B2 p.o., błękit metylenowy p.o. - w cięższych postaciach
 - nabyta - należy odstawić leki mogące wywołać methemoglobinemię; stosuje się: błękit metylenowy, oksigenację hiperbaryczną i wymienne przetaczanie krwi - w przypadku zagrażającej życiu methemoglobinemii
 - e) Talasemie - Postać beta
 - przetoczenia KKCz

- splenektomia - zalecana w przypadku >50% wzrostu zapotrzebowania na przetoczenia KKCz w ciągu roku
 - zapobieganie hemosyderozie za pomocą deferoksaminy - przy stężeniu ferrytyny >1000 ng/ml
 - leczenie następstw narządowych hemochromatozy w razie ich wystąpienia
- f) Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- profilaktyka i leczenie zakażeń - szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu B, HBV i grypie
 - kwas foliowy
 - prewencja i leczenie bólu - leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, ewentualnie znieczulenie nadoponowe) oraz leki przeciwkrzepliwie (doustne antykoagulanty w małej dawce albo heparyna niefrakcjonowana)
 - przetoczenia KKCz
 - częściowe transfuzje wymienne (erytrocytoferaza)
 - leczenie zmniejszające stężenie żelaza w razie przeładowania ustroju żelazem - jak w talasemii i utrzymywanie stężenia ferrytyny <2000 ng/ml
 - leczenie swoiste, hamujące polimeryzację hemoglobiny sierpowatych krwinek czerwonych (ang. *sickle hemoglobin*, HbS) i zwiększające syntezę HbF (hydroksykarbamid, alogeniczne lub autologiczne HCT).
- 2) Postacie nabyte
- a) Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna z przeciwciałami typu ciepłego
- leczenie choroby podstawowej, jeśli niedokrwistość ma charakter wtórny
 - leczenie obniżające poziom przeciwciał glikokortykosteroid, inne leki immunosupresyjne - wskazane w razie oporności na GKS, nietolerancji GKS lub konieczności stosowania GKS w dawce >15-20 mg/d po kilku miesiącach leczenia: azatiopryna, cyklofosfamid 100 mg/d, p.o. lub 500-700 mg/d i.v. co 3 lub 4 tygodnie, winkrystyna - stosowana w okresie oczekiwania na efekt działania azatiopryny, cyklofosfamidu, cyklosporyny A lub mykofenolanu mofetylu)
 - przeciwciała monoklonalne - rytuksymab, alemtuzumab
 - danazol stosowany razem z prednizonem
 - splenektomia
 - immunoglobuliny i.v.
 - przetoczenia KKCz - gdy są niezbędne w ciężkiej niedokrwistości.
- b) Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna z przeciwciałami typu zimnego
- leczenie choroby podstawowej, jeśli niedokrwistość ma charakter wtórny
 - unikanie ekspozycji na zimno, ciepłe ubieranie się
 - leki immunosupresyjne i cytostatyczne: cyklofosfamid 100 mg/d p.o., chlorambucyl – w ciężkich przypadkach
 - rytuksymab
 - plazmafereza - stosowana w ciężkich przypadkach
- c) Nocna napadowa hemoglobinuria
- unikanie sytuacji powodujących obniżenie pH
 - przetaczanie KKCz, a w okresie nasilonej hemolizy 6% roztworu dekstranu
 - uzupełnianie niedoborów żelaza
 - uzupełnianie niedoboru kwasu foliowego

- prednizon
- androgeny (np. danazol)
- erytropoetyna
- G-CSF u chorych z granulocytopenią
- leczenie powikłań zakrzepowych
- profilaktyka przeciwzakrzepowa: doustny antykoagulant, heparyna (niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa)
- allo-HCT - u młodych chorych z ciężką postacią choroby. [Szczeklik 2005]

Rokowanie

Nieleczone niedokrwistości hemolityczne rodzą ryzyko poważnych powikłań, wśród których wymieniane są: przełomy hemolityczne i aplastyczne, zakrzepica żył, kamica żółciowa (na skutek zwiększonego stężenia bilirubiny), niedobór kwasu foliowego (na skutek zwiększonego zapotrzebowania szpiku, związanego z kompensacyjnym wzmożeniem wytwarzania erytrocytów), owrzodzenia skóry (głównie w przypadku zakrzepowo-zatorowych zmian w mikrokrążeniu) oraz hemosyderoza. [Szczeklik 2005]

2.1.4. Zespół POEMS

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammopatii monoklonalnej oraz zmian skórnych, od których wziętą swoją nazwę. [Sójka 2012]

Epidemiologia

Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Największe ryzyko wystąpienia POEMS obejmuje okres od czwartej do szóstej dekady życia, mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Średni wiek zachorowania to 48 lat dla mężczyzn i 59 dla kobiet. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów.

Zespół należy do zespołów paranowotworowych. Rozwijają się najczęściej w przebiegu osteosklerozy (60%) i miesza się (30%) ze szpiczakiem mnogim. Może również współistnieć z chorobami układowymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy. [Sójka 2012]

Etologia i czynniki ryzyka

Etiologia choroby nie jest znana. Sugeruje się, że na rozwój choroby ma wpływ nadmiar następujących czynników: interleukiny 1, interleukiny 6, TNF alfa, VEGF. [Tradecki 2012]

Obraz kliniczny

Różnorodny obraz kliniczny oraz niewystępowanie głównych objawów w jednym czasie znacznie utrudniają i opóźniają diagnostykę.

Chory powinien spełnić dwa duże kryteria (polineuropatia, dyskracja plazmocytów) oraz przynajmniej jedno małe kryterium (choroba Castlemana, organomegalia, endokrynopatia, zmiany skórne, sklerotyczne zmiany kości, obrzęki). Często współistnieją w tym zespole także: pałeczkowatość paliczek, zmniejszenie masy ciała, trombocytoza, policytomia oraz potliwość. Możliwe jest również wystąpienie: nadciśnienia płucnego, choroby restrykcyjnej płuc, choroby zatorowo-zakrzepowej, bólów stawowych, kardiomiopatii zastoinowej, gorączki, obniżonego stężenia witaminy B12. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz podwyższony poziom białka CSF są także charakterystycznym objawem u pacjentów z zespołem POEMS.

Polineuropatia obwodowa jest podstawowym i niezbędnym objawem do postawienia rozpoznania zespołu POEMS. Jest ona symetryczna i postępująca, z dominacją komponenty ruchowej. U 67–84% chorych stwierdza się endokrynopatie, z czego najczęściej występuje hipogonadyzm. Inne endokrynopatie możliwe u pacjentów z zespołem POEMS to: ginekomastia, impotencja, brak miesiączki, nieprawidłowa tolerancja glukozy, niedoczynność tarczycy, choroba Addisona. U 50% pacjentów w przebiegu choroby rozpoznawana jest organomegalia (hepatomegalia, splenomegalia) i/lub limfadenopatia. U dwóch trzecich chorych występują także zmiany skórne (hiperpigmentacja, hipertrichoza, akrocyjanoza, teleangiektazje). Sklerotyczne zmiany kości wynikają w zespole POEMS z rozrostu komórek plazmatycznych w szpiku. Ponadto łagodne pogorszenie funkcji nerek jest znacznie częstsze niż przypuszczano do tej pory. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe nie należą do klasycznego obrazu choroby, ale mogą towarzyszyć układowym manifestacjom tego schorzenia. [Tradecki 2012]

Diagnostyka

Obecnie nie istnieje jeden test laboratoryjny, pozwalający na postawienie diagnozy zespołu POEMS. Aby potwierdzić jego rozpoznanie u pacjenta musi wystąpić jednocześnie parę objawów klinicznych.

U chorych z zespołem POEMS obserwowane są w surowicy krwi wyższe poziomy IL-1, TNF- α i IL-6 oraz niższy poziom TGF- β 1. Dobrym markerem do rozpoznania zespołu POEMS może być VEGF. Nadprodukcja tego czynnika stwierdzana w surowicy krwi jest patognomiczna dla zespołu POEMS.

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: szpiczaka mnogiego, łagodną monoklonalną gammopatię, amyloidozę, krioglobulinemię. [Tradecki 2012]

Leczenie

Do dnia dzisiejszego nie opracowano żadnych standardów leczenia POEMS.

Pacjenci z dominującą w obrazie klinicznym sklerotyzacją kości powinni być w pierwszej kolejności leczeni radioterapią.

Poza radioterapią w leczeniu zespołu POEMS oceniano także wiele innych strategii, tj. plazmaferezę, leczenie interferonem alfa, leczenie kortykosteroidami, leczenie azatiopryną, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, leczenie tamoksifenem, leczenie kwasem trans-retinowym, jednak nie obserwowano spektakularnego efektu leczniczego.

Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii melfalanem z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Dzięki tej terapii dochodzi do zmniejszenia objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi. Do tej terapii nie mogą być kwalifikowani starsi pacjenci i pacjenci z poważnymi chorobami narządów wewnętrznych ze względu na duże ryzyko powikłań systemowych.

Niektóre badania udowadniają, że kombinacja melfalanu i deksametazonu jest bardzo efektywna i mniej obciążająca organizm ludzki od autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia transplantacyjnego, powinno być także rozważane leczenie talidomidem. Jego zastosowanie ograniczają jednak działania niepożądane pod postacią zaostrzenia polineuropatii, które występują u wielu chorych.

Stałym elementem postępowania terapeutycznego powinna być rehabilitacja, mająca na celu poprawę zakresu ruchomości czynnej stawów oraz poprawę siły mięśniowej zespołów dynamicznych kończyn (w zależności od stanu pacjenta: ćwiczenia bierne, czynno-bierne, wspomagane, czynne wolne, czynne z dawkowanym oporem). W trakcie ustalania leczenia usprawniającego należy zaplanować także ćwiczenia koordynacji i równowagi, dzięki którym chorzy poprawiają statykę i dynamikę chodu (samodzielnego lub przy pomocy zaopatrzenia ortopedycznego, np. kul łokciowych). [Tradecki 2012]

Rokowanie

Czas przeżycia pacjentów z zespołem POEMS waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pomimo, że zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i średnia długość życia wynosi powyżej 5 lat, jakość życia pacjentów jest zła z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej. Długoterminowe wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia. [Tradecki 2012]

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej dotyczącej oszacowania liczebności populacji w Polsce.

Agencja dokonała własnych oszacowań na podstawie danych z rocznika statystycznego Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). W oszacowaniach uwzględniono liczbę ludności ogółem w Polsce według stanu na dzień 30.06.2015 roku, tj. 38 454 576 osób.

Z dokonanych oszacowań wynika, że w ciągu roku na FHL zachoruje mniej niż 1 dziecko, dane dla wszystkich pozostałych postaci HLH.

Brak danych dla zespołu POEMS, a także rozległość postaci małopłytkowości i anemii hemolitycznych oraz brak danych ile z nich może wykazywać oporność na kortykosteroidy, uniemożliwia wykonanie obliczeń.

2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.3.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną cyklofosfamid – Endoxan (nr pozwolenia dopuszczenia do obrotu : 2408 - tabletki drażowane 50 mg; 2409 - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200 mg; 2410 - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 g).

Tabela 1 Wykaz produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklofosfamid, dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (opracowanie własne na podstawie Załącznika do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r., poz. 15))

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN
Endoxan	Cyclophosphamidum	tabletki drażowane	50 mg	50 tabl.	Rp;	5909990240814;
Endoxan	Cyclophosphamidum	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	200 mg	1 fiol. proszku; 10 fiol. proszku;	Lz; Lz;	5909990240920; 5909990240913;
Endoxan	Cyclophosphamidum	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	1000 mg	1 fiol. proszku	Lz;	5909990241019;

Rp – lek dostępny na receptę; L.z – lek dostępny w ramach lecznictwa zamkniętego;

Produkt nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej EMA.

Endoxan (cyklofosfamid):

- Kod ATC: L01AA01
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
- Substancja chemiczna: cyclophosphamidum
- Postać farmaceutyczna: drażetki
- Dawkowanie na podstawie ChPL:
 - Endoxan powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.
 - Dawka musi być ustalana dla każdego pacjenta indywidualnie.
 - Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia.
- Leczenie chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci:
 - w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada 120 do 240 mg/m² powierzchni ciała) na dobę.
 - w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400 do 600 mg/m² powierzchni ciała) w odstępach od 2 do 5 dni.
 - w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² powierzchni ciała) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni.
- Mechanizm działania:

- 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-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid 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.
- Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.
- Przeciwwskazania:
 - Pacjenci z czynnymi zakażeniami.
 - Pacjenci ze znacznie zaburzoną czynnością szpiku kostnego (szczególnie pacjenci, u których wcześniej zastosowano leki cytotoksyczne i (lub) radioterapię.
 - Pacjenci z zapaleniem pęcherza (*Cystitis*) i obturacją odpływu moczu.
 - Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na cyklofosfamid.
 - Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że Endoxan podany kobietom ciężarnym może działać genotoksycznie i może powodować uszkodzenie płodu. W przypadku wskazania życiowego podczas pierwszego trymestru ciąży całkowicie niezbędna jest konsultacja lekarska w kierunku aborcji. Po pierwszym trymestrze ciąży, jeżeli leczenia nie można odłożyć, chemioterapię z zastosowaniem produktu Endoxan można wdrożyć po poinformowaniu pacjentki o niewielkim, ale możliwym ryzyku działań teratogennych i potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.
 - Ponieważ produkt Endoxan przenika do mleka kobiecego, kobiety nie powinny karmić piersią w okresie leczenia produktem Endoxan. Należy rozważyć narażenie płodu na Endoxan przez łożysko maciczne .
- Ostrzeżenia:
 - Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię i (lub) radioterapię lub u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Z tego względu w trakcie leczenia wskazane jest u pacjentów ściśle monitorowanie krwi z regularnym określaniem liczby krwinek w mm³ krwi.
 - Przed każdym podaniem produktu, w okresach bez leczenia, a jeśli jest to konieczne codziennie należy kontrolować obraz krwi w celu uzyskania liczby leukocytów/mm³ krwi, płytek krwi/mm³ krwi oraz wartości hemoglobiny.
 - Kontrola liczby leukocytów musi być przeprowadzana w trakcie leczenia regularnie, co 5 do 7 dni w początkowym okresie leczenia i co 2 dni, jeśli liczba krwinek wynosi poniżej 3 000/mm³.
 - Produktu Endoxan nie należy stosować u pacjentów z liczbą leukocytów poniżej 2 500/ μ l i (lub) liczbą płytek krwi poniżej 50 000/ μ l.
 - W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej i (lub) leukopenii konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych.
 - Należy także wykonywać regularne badania osadu moczu na obecność erytrocytów.
 - Pacjenci z osłabioną odpornością immunologiczną (np. w przypadku cukrzycy lub przewlekłego zaburzenia czynności wątroby lub nerek) muszą być ściśle monitorowani.
 - Tak jak przypadku innych leków cytostatycznych Endoxan powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów osłabionych lub w podeszłym wieku oraz u pacjentów, którzy wcześniej poddani byli radioterapii.

- Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub leczenie niedrożności dróg moczowych, zapalenia pęcherza i zakażeń.
- Odpowiednie leczenie mesną (Uromitexan) lub odpowiednie nawodnienie znacznie może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest, aby pacjent opróżniał pęcherz w regularnych odstępach.
- Jeżeli w trakcie leczenia produktem Endoxan wystąpi zapalenie pęcherza wraz z mikrohematurią (obecność erytrocytów można stwierdzić jedynie laboratoryjnie) lub makrohematurią (mocz wykazuje zabarwienie widziane gołym okiem) leczenie należy przerwać aż do ustąpienia tych objawów.
- W trakcie leczenia produktem Endoxan należy ściśle obserwować pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.
- Istnieją doniesienia, że toksyczne działanie produktu Endoxan na serce może być nasilone u pacjentów, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i (lub) jednocześnie stosowano antybiotyki antracyklinowe lub pentostatynę. W związku z tym niezbędne jest regularne kontrolowanie elektrolitów i ścisła obserwacja pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą serca.
- W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia mdłości i wymiotów należy w odpowiednim czasie stosować leki przeciwwymiotne. Alkohol może nasilać właściwości produktu Endoxan indukujące wymioty i mdłości; należy więc odradzić przyjmowanie alkoholu przez pacjentów leczonych produktem Endoxan.
- W celu zmniejszenia stanów zapalnych jamy ustnej pacjenci powinni dbać o higienę jamy ustnej.
- Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby czynnym przed rozpoczęciem leczenia należy rozważać indywidualnie, w zależności od przypadku. Zaleca się ścisłą obserwację tych pacjentów. Nadużywanie alkoholu może zwiększyć ryzyko zaburzenia czynności wątroby.
- Endoxan wykazuje potencjał mutagenny i działanie genotoksyczne. Leczenie produktem Endoxan może wywołać anomalie genotypowe u kobiet i mężczyzn. W związku z tym w trakcie leczenia produktem Endoxan i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety nie powinny zachodzić w ciążę i mężczyźni nie powinni płodzić dzieci. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji.
- Leczenie u mężczyzn może zwiększyć ryzyko nieodwracalnej bezpłodności należy ich więc poinformować przed rozpoczęciem leczenia o możliwości przechowywania nasienia.
- Ponieważ cytostatyczne działanie produktu Endoxan występuje po jego aktywacji, które zachodzi w wątrobie, istnieje niewielkie ryzyko uszkodzenia tkanki w razie przypadkowego podania roztworu produktu Endoxan poza żyłę. Jeżeli roztwór produktu Endoxan zostanie nieumyślnie wstrzyknięty poza żyłę (wynaczynienie), wlew powinien być natychmiast przerwany, wynaczyniony płyn odciągnięty za pomocą kaniuli, miejsce wynaczynienia przepłukane roztworem soli fizjologicznej, a kończyzna unieruchomiona.
- U pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować stężenie glukozy we krwi w celu ustalenia leczenia przeciwcukrzycowego w odpowiednim czasie.
- Możliwe są także interakcje z innymi lekami. [ChPL Endoxan]

2.3.2. Wskazania zarejestrowane

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 prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak 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. [ChPL Endoxan]

2.3.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

- Zespół hemofagocytowy (HLH),
- Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami,
- Zespół POEMS.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

j.w – wskazania zarejestrowane

2.4. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne. Odnaleziono rekomendacje dla następujących wskazań: POEMS, HLH. W odnalezionych rekomendacjach jako terapie alternatywne stosowane w tych wskazaniach poza cyklofosfamidem zostały wymienione:

- HLH: etopozyd, deksametazon, cyklosporyna A, metotreksat
- POEMS: radioterapia, HSCT, melfalan

Nie zidentyfikowano alternatywnych terapii dla wskazania: Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami.

2.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Endoxan (cyklofosfamid) we wskazaniach: zespół hemofagocytowy (HLH), małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami, zespół POEMS był przedmiotem oceny Agencji.

Opinia RP nr 351/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.: „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: cyklofosfamid w leczeniu zespołu hemofagocytowego (HLH), małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie steroidami oraz zespołu POEMS, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie: Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: (...), zespół hemofagocytowy (HLH), zespół POEMS, 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.

Odnaleziono natomiast łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości, tj. samoistnej plamicy małopłytkowej.

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. (...)

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 26.04.2016 r.)

2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej (jedna z postaci małopłytkowości) było już przedmiotem oceny Agencji w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających substancję czynną: romiplostym (produkt leczniczy Nplate) i eltrombopag (produkt leczniczy Revolade). Pozostałe wskazania nie były wcześniej przedmiotem prac AOTM/AOTMiT.

Pozytywne zdanie w sprawie finansowania dla produktu lekowego Nplate przedstawiono w stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010 r. i rekomendacji Prezesa Agencji nr 13/2010 z dnia 15 marca 2010 r. natomiast dla produktu lekowego Revolade w stanowiskach Rady Przejrzystości nr 176/2014 i 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. i rekomendacji Prezesa Agencji nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Negatywne zdanie w sprawie finansowania produktu lekowego Nplate przedstawiono w stanowisku nr 93/2012 i 94/2012 z dnia 1 października 2012 r. i rekomendacjach Prezesa Agencji nr 83/2012 i 84/2012 z dnia 15 października 2012 r. natomiast dla produktu lekowego Revolade w stanowisku Rady Przejrzystości nr 74/2012 i 85/2012 z dnia 1 października 2012 r. i rekomendacjach Prezesa Agencji nr 74/2012 i 75/2012 z dnia 1 października 2012 r. Szczegółową treść rekomendacji Prezesa oraz stanowisk Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Dokumenty wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną

Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®)	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) płamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej płamicy małopłytkowej (ITP), a dla dużej grupy chorych z ITP z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymania właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr 13/2010 z dnia 15 marca 2010r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje warunek realizacji: warunek ten jest zgodny z zaproponowanym przez członków Rady Konsultacyjnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jedyna opcja terapeutyczna dla dużej grupy chorych z samoistną płamicą małopłytkową, -romiplostym daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa.
Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2012 i 85/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Revolade (eltrombopag) powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do placebo. Lek nie uzyskał pozytywnej opinii prestiżowej organizacji NICE i nie zyskał rekomendacji refundacyjnej CADATH oraz NCPE. Revolade jest wprawdzie tańszy niż inny agonista</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 74/2012 i 75/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204; we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p>Zastosowanie terapii eltrombopagiem, w</p>

Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>receptora trombopoetyny – Romiplostym, ale z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. Biorąc pod uwagę brak zgody pacjenta jako najczęstsze przeciwwskazanie do splenektomii, populacja chorych do leczenia Revolade może być znacznie większa niż oszacowana we wniosku. Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową.</p>	<p>porównaniu do placebo, powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, nie wpływa jednak na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień. Ponadto wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia pacjentów nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.</p> <p>Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących eltrombopag ze wskazanym jako komparator romiplostymem. Przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo) nie jest możliwe z uwagi na różnice metodyczne oraz wysoką niejednorodność populacji. Uniemożliwia to dokonanie oceny korzyści zdrowotnych wnioskowanej technologii wobec zastosowanego komparatora.</p> <p>Wnioskowany produkt leczniczy nie uzyskał pozytywnej rekomendacji klinicznej National Institute for Health and Clinical Excellence. Również Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health oraz National Center for Pharmacoeconomics (Irlandia) nie rekomendują finansowania wnioskowanej technologii.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do leczenia.</p>
<p>Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II)</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 i 94/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 83/2012 i 84/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do</p>

Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>programu wykonaniem splenektomii.</p> <p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wnioskowania.</p> <p>Prezes również przychylił się do stanowiska Rady, iż oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>
<p>Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. i Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabl. powł.,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, - 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, <p>we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych dobrej jakości potwierdzają, że stosowanie eltrombopagu w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej liczbą płytek, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie stopnia 2-4 według skali WHO oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej. Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwała 57% chorych. Schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej. Pozytywne rekomendacje wydały: International Consensus Report (ICR) 2010, International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2012 Health Canada (HC) 2011, The American Society of Haematology 2011 (ASH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, Haute Autorite de Sante (HAS) 2010, Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie DGHO 2013, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT) 2010). Zgodnie z ocenianym programem lekowym, preparat eltrombopag ma być stosowany u dorosłych pacjentów z rozpoznaną</p>	<p>Rekomendacja nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25mg, 28 tabl., EAN 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50mg, 28 tabl., EAN 5909990748235; w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. Przyjęty we wnioskowanym wskazaniu schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.</p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie eltrombopagu, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej. Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwała 57% chorych.</p>

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	małopłytkowością immunologiczną, niedostatecznie odpowiadających na leczenie farmakologiczne, po zabiegu nieskutecznej splenektomii, objawiającej się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej, czyli tylko u najbardziej potrzebujących pacjentów, najtrudniejszych w leczeniu i o najgorszym rokowaniu. Jest to stosunkowo nieliczna grupa chorych, szacowana na 142 osoby.	

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 27.04.2016 r.)

3. *Opinie ekspertów*

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTMiT wystąpiła z prośbą o stanowisko do jednego eksperta, konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii. Do momentu zakończenia prac na raportem nie otrzymano odpowiedzi.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania cyklofosfamidu we wskazaniach: zespół hemofagocytowy (HLH), małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami, zespół POEMS.

Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21 kwietnia 2016 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili aktualizację wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia, wykonanego na potrzeby raportu nr: AOTM-BP-431-12/2013. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby raportu nr: AOTM-BP-431-12/2013.

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
British Society for Immunology, BSI 2011	Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management	b.d.	<p><u>Protokół HLH -2004 (pełny protokół dostępny na http://www.histiocytosesociety.org) stosowany w leczeniu zespołu hemofagocytowego i zespołu aktywacji makrofagów:</u></p> <p>Leczenie początkowe (tygodnie 1-8) obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etopozyd dożylnie 150 mg/m² dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie, a następnie co tydzień • Deksametazon dożylnie dzienna dawka 10 mg / m² przez 2 tygodnie, 5 mg / m² przez 2 tygodnie, w dawce 2,5 mg / m² przez 2 tygodnie, 1,25 mg / m² przez 2 tygodnie, zwężający przez 1 tydzień • Cyklosporynę doustnie codziennie, poziom minimalny 200 mg / l • Intrathecal metotreksat (do 4 dawek) tygodnie 3-6, jeśli nie ma zajęcia centralnego układu nerwowego <p>Kontynuacja leczenia (tydzień 9 aż do przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etopozyd 150 mg/m² co drugi tydzień na przemian z deksametazonem • Deksametazon dożylnie 10 mg / m² x 3 dni co drugi tydzień • Cyklosporyna, poziom minimalny 200 mg / l. <p>Reaktywacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restart leczenia od 2 tygodnia leczenia początkowego <p>Jeśli nie ma odpowiedzi na początkowe leczenie, rokowanie jest słabe. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem reaktywacji, zwłaszcza dotyczącej OUN. Przy reaktywacji choroby w OUN, zaleca się stosowanie deksametazonu i dooponowo metotreksatu i prednizonu. <u>Cyklofosfamid może być również użyteczny.</u></p>
European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011	Paraproteinaemic demyelinating neuropathies	Na podstawie dostępnych dowodów oraz, gdy dowody nie były dostępne, konsensusu	<p><u>Leczenie zespołu POEMS</u></p> <p>Stan nowotworowy, którego leczenie powinno być zarządzane w porozumieniu z hematologiem.</p> <p>Autorzy rekomendacji powołują się na wnioski autorów przeglądu Cochrane 2008 którzy stwierdzili: "Pomimo braku dowodów z randomizowanych badań klinicznych, autorzy uznają za klinicznie logiczne, że podstawą leczenia jest radioterapia dla pacjentów z osteosclerozą [...] i wysokie dawki melfalanu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej dla pacjentów poniżej 65 lat z rozległą chorobą, o czym świadczą wielokrotne zmiany kostne lub udokumentowanie klonów komórek plazmatycznych w biopsji grzebienia biodrowego. Lenalidomid / talidomid, przeciwciała monoklonalne anty-VEGF [bevacizumab] i konwencjonalna chemioterapia melfalanem lub <u>cyklofosfamidem mogą stanowić również opcje terapeutyczne.</u>"</p>
International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006	Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura	Przegląd dowodów naukowych w języku angielskim od 1966 do 2003 roku	<p><u>Leczenie wstępne ITP:</u> kortykosteroidy, splenectomy</p> <p><u>Leczenie odpornej ITP:</u> splenectomy, azatiopryna, winkrystyna/winblastyna, <u>cyklofosfamid</u>, <u>wysokie dawki cyklofosfamidu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych</u>, deksametazon</p>

Prescrire w rekomendacji z 1996 roku wskazuje cyklofosfamid jako „possibly helpful” we wskazaniu przygotowanie do transplantacji szpiku kostnego, która jest jedną z opcji terapeutycznych w omawianych wskazaniach. Choć 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.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 27 kwietnia 2016 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania cyklofosfamidu we wskazaniach zespół hemofagocytowy (HLH), małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami, zespół POEMS.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dazatyningu w AML – podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
Rekomendacje kliniczne	Wlk. Brytania	British Society for Immunology, BSI 2011	HLH	Cyklofosfamid możliwie użyteczny
	europejska	European Federation of Neurological Societies, EFNS 2011	POEMS	Cyklofosfamid możliwie użyteczny
	międzynarodowa	International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006	ITP	Cyklofosfamid w leczeniu opornej ITP

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP).

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) wymieniają 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 (MAS) oraz małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono dostępne prezentacje preparatu, aktualne ceny oraz zakres wskazań objętych refundacją, zarówno rejestracyjnych jak i pozarejestracyjnych.

Wskazania pozarejestracyjne, których dotyczy niniejsze opracowanie, są objęte refundacją na mocy Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.

Tabela 5 Wykaz produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklofosfamid - grupa limitowa 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid (opracowanie własne na podstawie Załącznika A1a Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. z 2016 r. poz .48))

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość op.	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL;	ryczałt	3,20

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych pozwalających na ocenę zużycia cyklofosfamidu w poszczególnych z ocenianych wskazań, nie możliwe było oszacowanie wpływu ocenianej technologii lekowej na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 15 kwietnia 2016 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library, przeprowadzonego wcześniej na potrzeby raportu nr: AOTM-BP-431-12/2013. Do weryfikacji włączono opracowania opublikowane po 2012 r. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką.

Na podstawie kryteriów włączenia założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone publikacje pełnotekstowe, anglojęzyczne, dotyczące przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem: zespół hemofagocytowy (HLH), małopłytkowości i anemie hemolitycznej odpornej na leczenie sterydami, zespół POEMS, u których stosowano cyklofosfamid. Nie stosowano ograniczeń odnośnie wieku uczestników badań i komparatora. W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej zostaną włączone badania o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

Przeprowadzono także aktualizację wyszukiwania w bazach www.clinicaltrials.gov oraz <http://www.controlled-trials.com> (data dostępu 27.04.2016 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla cyklofosfamidu we wnioskowanej populacji. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania.

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 14 badań dotyczących stosowania cyklofosfamidu w ocenianych wskazaniach. Nie opublikowano wyników żadnego z nich.

Tabela 6. Badania kliniczne

Lp.	Nazwa badania klinicznego	Status	Uwagi
1	T Cell Depletion for Recipients of HLA Haploidentical Related Donor Stem Cell Grafts	rekrutacja	Dot. HLH
2	Pilot Study of Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Life Threatening Hemophagocytic Disorders	nieznany	Dot. HLH
3	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Patients With Primary Immune Deficiencies	rekrutacja	Dot. HLH
4	Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Patients With Primary Immunodeficiencies	zakończony	Dot. HLH
5	Trial of DA-EPOCH Regimen for NHL With HLH	nieznany	Dot. HLH
6	T-Cell Depletion and Stem Cell Transplant for Immune Deficiencies and Histiocytic Disorders	aktywny	Dot. HLH
7	Combination Chemotherapy Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	nieznany	Dot. HLH
8	Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis 2004	aktywny	Dot. HLH
9	Treatment of Autoimmune Thrombocytopenia (AITP)	zakończony	Dot. ITP, odpornej anemii hemolitycznej i małopłytkowości
10	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia That Did Not Respond to Fludarabine (Closed to Entry as of 10/2006), Chronic Lymphocytic Leukemia With Autoimmune Hemolytic Anemia, or Richter Transformation	nieznany	Dot. odpornej anemii hemolitycznej występującej łącznie z leukemią limfocytową
11	Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Life Threatening Autoimmune Diseases	nieznany	Dot. odpornej anemii hemolitycznej i małopłytkowości
12	Prednisolone +/- Addition of Anti-CD20 Antibody, Rituximab, in Patients With Immune Hemolytic Anemia	zakończony	Opornej anemii hemolitycznej i małopłytkowości
13	Phase II Study of High-Dose Cyclophosphamide in Patients With Severe Autoimmune Hematologic Disease	zakończony	Opornej anemii hemolitycznej i małopłytkowości

Lp.	Nazwa badania klinicznego	Status	Uwagi
14	Cyclophosphamide and Hydroxychloroquine for Thrombocytopenia in SLE	rekrutacja	małopłytkowości

(źródło: www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com)

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono łącznie:

- 3 publikacje dotyczące HLH: wstępną analizę badania 2 fazy Xu 2013 i 2 opisy serii przypadków Ueda 2014 oraz Hu 2012;
- 5 publikacji dotyczących małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie sterydami: badanie prospektywne Thabet 2014, 2 badania retrospektywne Davies 2015 i Barcellini 2014, opis serii przypadków Takai 2013 oraz opis przypadku Anwer 2015;
- 6 publikacji dotyczących POEMS: przegląd Cochrane Kuwabara 2012, jednoośrodkowe badanie Jimenez-Zepeda 2011, 2 opisy serii przypadków Ma 2016 i Muto 2015, opis przypadku Inso 2013 oraz pracę pogładową Dispenzieri 2012.

W ramach aktualizacji raportu AOTM-BP-431-12/2013 w niniejszym opracowaniu opisano publikacje: Ueda 2014, Xu 2013, Thabet 2014, Davies 2015, Barcellini 2014, Takai 2013, Anwer 2015, Ma 2016, Muto 2015, Inso 2013.

Większość odnalezionych dowodów była niskiej jakości metodologicznej. Szczegółowe opisy publikacji przedstawiono poniżej.

6.1.2.1. HLH

Ueda 2014

W publikacji opisano 3 przypadki pacjentów z toczeniem rumieniowym, u których wystąpił zespół hemofagocytowy (HLH).

Przypadek pierwszy: 34 letni mężczyzna, u którego zdiagnozowano 5 zgodnych z kryteriami ACR objawów toczenia rumieniowatego: wysypka na policzkach, owrzodzenie jamy ustnej, ślady obrzęku w płucach, pancytopenie oraz obecność/podwyższony poziom charakterystycznych przeciwciał (ANA, Anti-Sm, Anti-Ro, anti-CL β 2GP I, LAC). Pomimo rozpoczęcia terapii prednizonem (PSL) w dawce 40 mg/d objawy nie ustępowały lub się pogarszały. W trakcie badania szpiku zdiagnozowano zespół hemofagocytowy. Rozpoczęto cykliczną terapię metyloprednizonem (1 g/d przez 3 dni) i PSL (60 mg/d) w połączeniu z cyklosporyną A (CyA, 200 mg/d). Wystąpiła częściowa odpowiedź, jednak pancytopenia nie ustąpiła i pojawiła się wysoka gorączka. Następnie podano 4 cykle rytuxymabu (RTX, 375 mg/m²) w połączeniu z PSL i CyA. Objawy w dalszym ciągu nie ustępowały. Po ponownym wykluczeniu zakażenia i nowotworów złośliwych rozpoczęto dożylną, cykliczną terapię cyklofosfamidem (700 mg). Po 2 cyklach leczenia nastąpiła poprawa wszystkich objawów.

Przypadek drugi: 27 letnia kobieta z gorączką, bólami stawów i mięśni. Toczeń rumieniowy został zdiagnozowany na podstawie: zapalenia stawów, pancytopenii oraz obecności/podwyższonego poziomu charakterystycznych przeciwciał (ANA, anti-dsDNA). Pomimo terapii PSL (40 mg/d) gorączka nie ustępowała, pojawiła się trombocytopenia, hiperferritinemia (1,476.7 μ g/mL) oraz nastąpiło podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (AST 41 U/L, ALT 30 U/L, LDH 542 U/L). W trakcie badania szpiku zdiagnozowano zespół hemofagocytowy. Po wykluczeniu zakażenia i nowotworów złośliwych rozpoczęto terapię cykliczną metyloprednizonem (1 g/d przez 3 dni) i zwiększono dawkę PSL do 60 mg/d. W związku z pogorszeniem pancytopenii rozpoczęto terapię rytuxymabem (2 cykle, 375 mg/m²). Pomimo tego objawy nie ustępowały. Zaprzeszono terapii rytuxymabem i rozpoczęto dożylną, cykliczną terapię cyklofosfamidem (750 mg). Objawy ustąpiły i w ramach leczenia podtrzymującego zastosowano takrolimus.

Przypadek trzeci: 60 letnia kobieta, u której występowały trudności w oddychaniu w trakcie wysiłku oraz ze zdiagnozowaną niedomykalnością zastawki aortalnej. Toczeń rumieniowy został zdiagnozowany na podstawie: nawrotowych owrzodzeń jamy ustnej, leukopenii oraz obecności charakterystycznych przeciwciał (ANA, anti-dsDNA). Przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej przeprowadzono operację wymiany zastawek aorty. Po operacji pojawiła się: wysoka gorączka, hiperferritinemia, głęboka trombocytopenia oraz podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. W trakcie badania szpiku zdiagnozowano zespół hemofagocytowy. Rozpoczęto terapię: metyloprednizonem (1 g/d przez 3 dni), lipo-deksametazonem (5mg/d) oraz dożylnym cyklofosfamidem (500 mg). Po 2 cyklach leczenia nastąpiła poprawa objawów.

Xu 2013

Wstępna analiza trwającego, prospektywnego, wielośrodkowego, jednoramiennego badania 2 fazy dla zastosowania schematu intensywnej chemioterapii DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doxorubicyna) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), u których wystąpił zespół hemofagocytowy (HLH).

Do badania włączano pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem, spełniających kryteria diagnostyczne HLH2004 lub ASH 2009 dla HLH. Wykluczeni zostali chorzy z HLH bez NHL. U chorych stosowano następujące leki: etopozyd (50 mg/m²), doxorubicynę (10 mg/m²), winkrystynę (0,4 mg/m²), cyklofosfamid (750 mg/m²), prednizon (60 mg/m²). U pacjentów z histologicznie potwierdzoną białaczką limfocytów CD20+ B stosowano standardową dawkę rytuksymabu w połączeniu z schematem DA-EPOCH. Cykle leczenia były podawane co 21-28 dni. Do wstępnej oceny efektów terapii włączono pacjentów po 3 cyklach terapii, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i nie nastąpiła progresja choroby.

Do wstępnej analizy zakwalifikowano 20 z 26 pacjentów biorących udział w badaniu. Mediana wieku chorych wynosiła 44 lata (zakres 14-60), 12 mężczyzn i 8 kobiet, 4 pacjentów z chłoniakiem B-komórkowym (B-NHL), 10 pacjentów z chłoniakiem T-komórkowym (T-NHL) oraz 6 pacjentów z chłoniakiem NK-komórkowym (NK-NHL). Mediana liczby cykli terapii wynosiła 3. Przerwanie leczenia następowało najczęściej z powodu szybkiej progresji choroby. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 50% pacjentów (10/20) w tym: u 7 CR/CRu i u 3 PR. W trakcie 8 miesięcznego okresu *follow-up* PFS dla całej analizowanej populacji wystąpił u 46,3% chorych, natomiast PFS w podgrupach z określonym typem histologicznym chłoniaków nieziarnicznych wystąpił odpowiednio u: 75% pacjentów z B-NHL, 45,7% pacjentów z T-NHL i 25% pacjentów z NK-NHL. Przeżycie całkowite (OS) dla całej analizowanej populacji wynosiło 52,4%, natomiast OS w podgrupach z określonym typem histologicznym chłoniaków nieziarnicznych wystąpił odpowiednio u: 75% dla B-NHL, 58,3% dla T-NHL i 22,2% dla NK-NHL. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o natężeniu ≥ 3 była toksyczność hematologiczna (w tym neutropenia i trombocytopenia).

Publikacje opisane w raporcie nr: AOTM-BP-431-12/2013

Hu 2012

Badano wynik leczenia po wykorzystaniu leków immunomodulujących, bardziej łagodnych niż te wykorzystywane w schemacie HLH-2004, w terapii pacjentów z sHLH. W okresie od czerwca 2007 r. do maja 2011, zakwalifikowano i leczono według schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon), w ramach terapii pierwszego lub drugiego rzutu, 15 pacjentów z rozpoznaniem HLH. Badana grupa składała się z 10 kobiet i 5 mężczyzn w wieku od 14 do 73 lat (mediana 41 lat). Dwóch pacjentów miało postać autoimmunologiczną choroby. Dwóch pacjentów zakwalifikowano jako posiadających chorobę związaną z chłoniakiem (ang. *lymphoma-associated* HLH) oraz siedmiu jako posiadających chorobę związaną z zakażeniem. Czterech pacjentów rozwinęło chorobę mimo braku wyraźnego czynnika powodującego.

Wstępne leczenie obejmowało: cyklofosfamid (CTX) 0,3 g/m² IV i winkrystynę (VCR) 1,4 mg/m² i.v., raz w tygodniu przez pierwsze osiem tygodni oraz prednizon (PSL) 60 mg/m²/d przez pierwsze 2 tygodnie, zmniejszany o 50% poprzedniej dawki co 2 tygodnie, aż do 7 tygodnia, a następnie stopniowo zbieżnie raz na 1 tydzień. Jeśli nie obserwowano poprawy objawów lub wyników testów laboratoryjnych po 14 dniach stosowania schematu COP, pacjent był włączany do alternatywnego schematu.

Kontynuacji leczenia poddawano pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, ale nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi (CR) po początkowej terapii. Jeśli pacjent osiągnął w czasie kontynuacji leczenia CR, był wyłączany z dalszej terapii wg schematu COP. Zgodnie ze schematem, dawki poszczególnych leków wynosiły: CTX 0,3 g/m² i.v. w 1. i 8. dniu; VCR 1,4 mg/m² i.v. w 1. i 8. dniu; PSL 20 mg/m² doustnie, na 14 dni. Kontynuację leczenia powtarzano co 4 tygodnie, w sumie od 4 do 6 cykli w zależności od reakcji pacjentów.

Konieczne było zastosowanie odpowiednich antybiotyków o szerokim spektrum działania i zastosowanie maksymalnego początkowego leczenia podtrzymującego.

Dwunastu pacjentów nie potrzebowało kontynuacji leczenia, z wyjątkiem trzech, którzy osiągnęli CR w czasie 4 do 6 cykli leczenia uzupełniającego. Ogólna odpowiedź (ang. *overall response*, OR) wykazana została u 80,0% pacjentów, siedmiu z CR i pięciu z częściową odpowiedzią (PR). Trzech pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie. Nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania.

Pacjentów poddano *follow-up*, którego średni czas obserwacji wynosił 72,5 tygodnia (zakres 2-204 tygodni) dla każdego pacjenta, aż do czasu odcięcia. Jednoroczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wystąpiło u 10 na 15 chorych (66,7%). Dwóch pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na chemioterapię, zmarło w ciągu dwóch tygodni. Jeden pacjent z zakażeniem MRSA wykazał

PR po 4 cyklach leczenia CTX oraz VCR, ale zmarł po szybkiej redukcji dawki prednizonu. Inny pacjent z zakażeniem CMV rozwinął ciężkie zapalenie płuc po wczesnej redukcji dawki sterydów. Ostatni pacjent, który zmarł bez oczywistej etiologii, wykazał pogłębiającą się chorobę. Włączono u niego leczenie zgodne z HLH-2004, ale nie było ono skuteczne w kontekście ciężkiej mielosupresji.

Poziom większości parametrów laboratoryjnych, takich jak liczby neutrofilów, płytek krwi (PLT), stężenie ferrytyny w surowicy (SF), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i fibrynogenu (FIB), znacznie się poprawił po chemioterapii w porównaniu z poziomami na początku choroby (średnie \pm odchylenia standardowe, $p < 0,05$, dane nie opublikowane). Jednak żadna istotna statystycznie zmiana w HGB i TG nie została zidentyfikowana.

Pacjentów biorących udział w badaniu oceniano pod względem toksyczności związanej z schematem COP. Toksyczności były głównie klasy I lub II, które większość pacjentów dobrze znosi bez konieczności zmniejszenia dawki COP, tak, że 86,7% otrzymało zamierzoną dawkę całego schematu chemioterapii. Jedno starszy pacjent (6,67%) doznał zahamowania czynności szpiku kostnego (klasa III), a drugi (6,67%), doświadczył zapalenia płuc (klasa III). Najczęstszą toksycznością nie-hematologiczną były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. nudności / wymioty, zapalenie jamy ustnej i przemijające zaparcia. Jednak u tych pacjentów działania niepożądane związane z COP były dobrze kontrolowane i byli oni w stanie zakończyć chemioterapię bezpiecznie. Nie obserwowano toksyczności COP w obrębie nerek lub serca. Żaden z pacjentów nie rozwinął wtórnego guza.

Pacjenci o zróżnicowanej etiologii wykazywali różne reakcje na stosowanie schematu COP. Najbardziej wrażliwi byli chorzy z HLH związanym z infekcją, zwłaszcza przypadki wywołane przez bakterie. Szybki pozytywny efekt terapeutyczny występował często u osób młodszych. Stosunkowo dłuższy cykl leczenia jest potrzebny u starszych pacjentów. W HLH wywołanej przez wirusy inne niż EBV, suplementacja IVIG była pomocna. EBV HLH jest związana z wysoką śmiertelnością.

6.1.2.2. Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami

Anwer 2015

W publikacji przedstawiono opis przypadku 43-letniej pacjentki ze zdiagnozowaną oporną immunologiczną trombocytopenią (ang. *Immune Thrombocytopenia* - ITP). Na przestrzeni 6 lat leczenie pacjentki obejmowało liczne terapie, w tym zastosowanie kortykosteroidów, splenektomii, IVIG, Rho (D) immunoglobulin, rytuksymabu, cyklosporyny, azatiopryny, winkrystyny, mykofenolanu mofetylu, romiplostymu i eltrombopagu. Działania niepożądane lub nietolerancja stosowanych terapii wymagały zaprzestania leczenia. Terapię cyklofosfamidem rozpoczęto od wysokiej dawki preparatu wynoszącej 50mg/kg/dzień stosowanej przez 4 dni (pierwszy cykl) i kontynuowano przez cztery kolejne cykle. W drugim cyklu terapii dołączono eltrombopag w dawce 25 mg, którą sukcesywnie zwiększano (50 mg w trzecim cyklu oraz 75 mg w piątym cyklu). Uzyskanym efektem terapii u pacjentki był prawidłowy poziom płytek krwi. Po pierwszym cyklu leczenia cyklofosfamidem zaraportowano spadek poziomu neutrofilii do $0,96 \times 10^9$ L, jednocześnie nie odnotowano żadnych dowodów występowania infekcji.

Davies 2015

Publikacja *Davies 2015* zawiera retrospektywną analizę pacjentów leczonych w Calgary (Kanada) zidentyfikowanych poprzez wyszukiwanie kodu diagnostycznego TTP (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*) z ograniczeniem czasowym pomiędzy 2005 a 2010 rokiem. Ostatecznie włączono 38 pacjentów, w tym 30 kobiet i 8 mężczyzn, średnia wieku wynosiła 48,8 lat. Leczenie u 35 pacjentów (92%) obejmowało plazmaferezę (PLEX). Leczenie immunosupresyjne sterydami zastosowano u 21 pacjentów (55%). W przypadkach odpornej i nawracającej choroby stosowano cyklofosfamid (13 pacjentów, 34%), rytuksymab (5 pacjentów, 13%), mykofenolan mofetylu (1 pacjent, 3%) i winkrystynę (1 pacjent, 3%). Autorzy publikacji podsumowują, że zaraportowana strategia diagnostyki i leczenia PLEX oraz immunosupresyjnego w TTP mogłaby być użyteczna ze względu na szybszą odpowiedź oraz zmniejszenie liczby nawrotów, nie przekłada się jednak na spadek umieralności wśród tych pacjentów (statystyki dotyczące umieralności są podobne do wcześniej publikowanych).

Barcellini 2014

Do wielośrodkowego badania retrospektywnego zostało włączonych 308 pacjentów (lata 1978-2013) z pierwotną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną (AIHA), u których mierzono wynik kliniczny, odpowiedź na leczenie oraz występowanie ciężkich powikłań, skorelowanych z charakterystyką serologiczną i stopniem nasilenia anemii w chwili rozpoznania. Mediana czasu obserwacji wynosiła 33 miesiące (12;372).

Pierwotna AIHA została zdefiniowana jako anemia hemolityczna z pozytywnym wynikiem testu na bezpośrednie oznaczenie antyglobuliny (DAT) ale w przypadku braku występowania chorób

limfoproliferacyjnych, zakaźnych, autoimmunologicznych lub nowotworowych. Żaden z pacjentów nie miał AIHA indukowanej lekami. W zależności od wyniku DAT i temperatury przeciwciał, pacjenci zostali zaklasyfikowani do grup chorych, u których stwierdzono autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego – WAIHA (DAT+ dla IgG lub IgG+C3d), chorobę zimnych aglutynin – CAD (DAT+ dla C3d), grupy mieszanej (DAT+ dla IgG i C3d ze współistniejącymi ciepłymi przeciwciałami wraz z wysokim mianem zimnych przeciwciał) oraz grupy z atypową AIHA (DAT- dla IgA, ciepłe przeciwciała IgM, stymulowany mitogenem DAT+). W chwili rozpoznania anemia została zdefiniowana jako bardzo ciężka (Hb \leq 6 g/dL), ciężka (Hb 6,1-8 g/dL), umiarkowana (Hb 8,1-10 g/dL) i łagodna (Hb > 10 g/dL).

Opisano następujące linie leczenia: 1. steroidy (podawane doustnie lub dożylnie) pojedynczo lub w połączeniu z immunoglobulinami, 2. immunosupresanty/leki cytotoksyczne, 3. rituksimab (375 mg/m² na tydzień przez 4 tyg. lub stała niska dawka (LD) wynosząca 100 mg na tydzień przez 4 tyg.), 4. splenektomia.

Steroidy były głównie podawane w WAIHA, grupie mieszanej oraz z atypową AIHA. Ogólna odpowiedź (OR) została osiągnięta u ~75% pacjentów, a odpowiedź całkowita CR (definiowanej jako poziom Hb \geq 10g/dL oraz unormowanie markerów hemolizy) głównie w umiarkowanych przypadkach ($p = 0,002$) i w WAIHA. 50% przypadków nie wymagało dalszego leczenia. W grupie CAD przy wysokich dawkach steroidów CR było niższe. Mediana czasu podawania steroidów wynosiła 8,5 miesiąca (1;284), gdzie czas do osiągnięcia częściowej odpowiedzi PR (definiowanej jako Hb \geq 10 g/dL, przynajmniej 2 g/dL wzrostu poziomu Hb oraz brak potrzeby wykonania transfuzji) oraz CR wynosił odpowiednio 15 dni (6;166) i 40 dni (8;187).

Rituksimab był podawany 55 pacjentom, u których występowały zimne lub mieszane przeciwciała oraz poziom Hb wynosił \leq 8 g/dL ($P = 0,04$). Uzyskano OR u 80% chorych (44% CR i 36% PR). Lek był stosowany w drugiej linii terapii u 61% pacjentów, w trzeciej linii terapii po splenektomii u 4%, po stosowaniu immunosupresantów u 45%, aczkolwiek lepszą odpowiedź uzyskano w drugiej linii niż w pozostałych (88% vs. 79%).

Splenektomia została wykonana u 32 pacjentów (10%; głównie w grupie WAIHA i w przypadkach, gdzie poziom HB \leq 8 g/dL; $p = 0,04$) z medianą czasu od rozpoznania wynoszącą 25 miesięcy (11;190). OR wynosiło 75%, niezależnie od poziomu Hb w chwili rozpoznania, aczkolwiek u dwóch z trzech pacjentów CAD splenektomia była nieskuteczna. Wśród przypadków, u których uzyskano odpowiedź (24 pacjentów), u 8 (33%) odnotowano nawrót z medianą czasu wynoszącą 41 miesięcy (20;331). Pacjentom podawano także steroidy, immunosupresanty: azatioprynę ($n=31$), cyklofosfamid ($n=40$), cyklosporynę ($n=12$), gdzie 7 pacjentów otrzymywało więcej niż jeden lek. OR dla azatiopryny wynosił 71% (29% CR i 42% PR), gdzie najczęściej odpowiedzi zaobserwowano w grupie WAIHA (57% CR). Cyklofosfamid wywołał OR w 72% przypadkach (38% CR i 38% PR). Cyklosporyna była podawana 12 pacjentom (większość stanowiła WAIHA), gdzie CR i PR wynosiło odpowiednio 42% i 17%. Trzech pacjentów (dwóch z grupy mieszanej i 1 z CAD) było leczonych mykofenolanem mofetylu z CR uzyskanym u dwóch. Wśród 60 przypadków z odpowiedzią na immunosupresanty, u 8 (13%) odnotowano nawrót po medianie czasu równej 11 miesięcy (4;36).

W czterech przypadkach zastosowano „last-option treatment”: dwóch pacjentów (WAIHA z ciężką postacią anemii w chwili rozpoznania) było leczonych wysokimi dawkami cyklofosfamidu, winkrystyną, rituksimabem i prednizonem. Jeden pacjent powrócił do zdrowia, natomiast u drugiego wykonano splenektomię, a następnie przeszczep autologiczny komórek macierzystych z krwi obwodowej zakończony powodzeniem. Jeden pacjent z grupy CAD był nieskutecznie leczony ekulizumabem jako piąta linia terapii (po wcześniejszym leczeniu steroidami, immunosupresorami i rituksimabem). W jednym przypadku podawano bortezomid (1,9 mg trzy razy dziennie co trzy dni) i ekulizumab (1200 mg na tydzień przez 4 tyg.) jako 5. i 6. linia terapii, po wcześniejszym leczeniu steroidami, immunoglobulinami, cyklofosfamidem, rituksimabem i wymianą osocza. Pacjent powrócił do zdrowia, aczkolwiek udział poszczególnych leków jest trudny do ustalenia..

Thabet 2014

W badaniu prospektywnym *Thabet 2013* oceniano skuteczność cyklicznej (pulsowej) terapii cyklofosfamidem u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie anemią hemolityczną. U 17 chorych (w tym 10 mężczyzn i 7 kobiet) włączonych do badania wcześniej wystąpiło co najmniej dwukrotne niepowodzenie leczenia: sterydami w wysokiej dawce, azatiopryną, immunoglobuliną dożylną, cyklofosfamidem stosowanym doustnie. W zakresie interwencji cyklofosfamid stosowano dożylnie w dawce 1 mg/m² przez cztery kolejne miesiące. Po tym czasie, częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 14 pacjentów (82%), u pozostałych 3 chorych (17%) nie uzyskano żadnej odpowiedzi. Z kolei po 6-miesięcznej obserwacji całkowitą odpowiedź zaraportowano u 8 (47%), natomiast częściową odpowiedź na leczenie u 9 pacjentów (53%). Ponadto zastosowane leczenie cyklofosfamidem spowodowało istotny wzrost średniego stężenia hemoglobiny ($p < 0,001$) oraz istotny spadek średniego stężenia retikulocytów ($p < 0,001$).

Takai 2013

W publikacji *Takai 2013* opisano serię pięciu przypadków chorych z ciężką trombocytopenią ze zwłóknieniem szpiku kostnego z współwystępującą wysoką gorączką, obrzękiem oraz powiększeniem wątroby i śledziony. U dwóch z opisanych pacjentów zastosowano w leczeniu cyklofosfamid.

- 1) W przypadku hospitalizowanej 47-letniej kobiety stan uległ polepszeniu po leczeniu prednizolonem w dawce 60 mg/dzień w skojarzeniu z cyklofosfamidem, hydroksydaunorubicyną oraz winkrystyną.
- 2) W przypadku 53-letniej kobiety prednizolon okazał się skuteczny w redukcji gorączki, natomiast nie wpłynął na polepszenie w zakresie obrzęku i trombocytopenii. Pomimo, że liczba płytek wzrosła do normalnego poziomu po splenektomii, zmniejszanie dawki prednizolonu powodowało powtarzający i nasilający się obrzęk. W zmniejszeniu dawki podtrzymującej prednizolonu skutecznym był cyklofosamid (cyklosporyna nie była skuteczna).

6.1.2.3. POEMS

Ma 2016

W publikacji opisano leczenie pięciu mężczyzn ze zdiagnozowanym zespołem POEMS, u których zastosowano immunoterapię z wykorzystaniem „*autologous cytokine-induced killer (CIK) cell*” połączoną z cyklofosfamidem. Pacjenci byli leczeni w okresie od maja 2012 r. do listopada 2014 r. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (25;62). Komórki CIK zostały wytworzone z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) wszystkich pacjentów. U wszystkich chorych uzyskano odpowiedź na leczenie neuropatii, co zostało potwierdzone redukcją wyników w skali ONLS (ang. *Overall Neuropathy Limitation Scale*). Uzyskano częściową remisję (60%) objętości płynu w przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Po pierwszej transfuzji CIK u jednego pacjenta w czasie trwania leczenia odnotowano wzrost VEGF (800 pg/ml przed leczeniem, 756 pg/ml po 14 dniach oraz 688 pg/ml po 1 miesiącu terapii), dla pozostałych pacjentów brak wyników. Poziom limfocytów u wszystkich chorych znacznie wzrósł (od $0,80 \times 10^9/l$ do $3,66 \times 10^9/l$). Immunoterapię „*autologous cytokine-induced killer cell*” połączoną z podawaniem cyklofosfamidem uznano za bezpieczną.

Muto 2015

W badaniu opisano dwa przypadki chorych z zespołem POEMS z postępującym wzrostem objętości płynu w przestrzeni zewnątrznaczyniowej bez podwyższonego poziomu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) po podaniu cyklofosfamidem oraz czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

W pierwszym przypadku opisano 61-letniego mężczyznę ze zdiagnozowanym zespołem POEMS, u którego odnotowano monoklonalną gammopatię, płyn w lewej jamie opłucnowej, hepatosplenomegalię oraz polineuropatię. Na początku obserwacji poziom VEGF wynosił 8160 pg/mL. Po leczeniu dexametazonem (40 mg/kg) po 3 dniach doszło do zmniejszenia obrzęku. Pacjent otrzymał cyklofosfamid ($2g/m^2$), następnie G-CSF ($10\mu g/kg$) w celu pobrania komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSC). Poziom VEGF został zredukowany do 1210 pg/mL. Po 3 dniach u pacjenta wystąpiła niewydolność oddechowa. Tomografia komputerowa wykazała masywny wysięk opłucnowy oraz wodobrzusze. Zastosowano dodatkowe leczenie melfalanem ($20mg/m^2$) oraz dexametazonem (20 mg/kg). Poziom VEGF, po 35 dniach od podania G-CSF, wzrósł do 4770 pg/mL.

Drugi przypadek stanowiła 64-letnia kobieta ze zdiagnozowanym zespołem POEMS, u której występowała monoklonalna gammopatia, polineuropatia, płyn w lewej jamie opłucnowej, wysięk osierdziowy. Na początku obserwacji poziom VEGF wynosił 1360 pg/mL. Zastosowana monoterapia talidomidem (100 mg/dzień) spowodowała niewielki spadek objętości płynu w przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Odnotowano spadek poziomu VEGF do 883 pg/mL. Od pacjentki pobrano komórki macierzyste po podaniu jedynie G-CSF, jednak ilość była niewystarczająca, dlatego zdecydowano o drugiej próbie pobrania PBSC, gdzie podano cyklofosfamid ($2g/m^2$) oraz G-CSF ($10\mu g/kg$). Po 3 dniach wystąpiła gorączka, hipoksja, ostra niewydolność nerek oraz hipotensja. Ostatecznie poziom VEGF wynosił 453 pg/mL.

Inso 2013

Opis przypadku. Obserwacji poddano 53-letniego mężczyznę, u którego zdiagnozowano zespół POEMS. Po podaniu cyklofosfamidem i prednizonu odnotowano poprawę funkcji motorycznych oraz zmniejszenie bólu neuropatycznego. W trakcie okresu *follow-up* opiekę nad pacjentem można było prowadzić w warunkach ambulatoryjnych.

Publikacje opisane w raporcie nr: AOTM-BP-431-12/2013

Kuwabara 2012 (przegląd Cochrane Collaboration)

Celem przeglądu było przedstawienie metod leczenia zespołu POEMS. W jego ramach szukano wszystkich badań z randomizacją lub quasi-RCT. Spodziewano się, że ten typ danych nie będzie dostępny, a więc również szukano nierandomizowanych badań.

W retrospektywnym badaniu (Dispensieri 2003) przeprowadzonym u 99 amerykańskich pacjentów z POEMS, 64 pacjentów było leczonych 70 kursami promieniowania, 48 pacjentów melfalanem i prednizonem, 15 chemioterapią skojarzoną, w tym cyklofosfamidem, 41 samym prednizonem lub deksametazonem, 30 plazmaferezą, a 9 otrzymywało dożylnie immunoglobuliny. W tej serii, pacjenci z plazmocytomą otrzymywali radioterapię, a pozostali systemowe leczenie. Dwuletnie przeżycie zaobserwowano u około 90% pacjentów, którzy otrzymywali promieniowanie w porównaniu do około 78% dla tych, którzy otrzymali leczenie systemowe.

Lenalidomid lub talidomid, anty-VEGF, przeciwciała monoklonalne, a także konwencjonalna chemioterapia melfalanem lub cyklofosfamidem mogą również stanowić opcje terapeutyczne, ale dostępnych jest znacznie mniej danych uzasadniających stosowanie tych opcji terapeutycznych.

Dispensieri 2012

Publikacja stanowi przegląd terapii stosowanych w zespole POEMS i podsumowanie skuteczności poszczególnych schematów leczenia w oparciu o dostępne badania naukowe. Autorka wskazuje, że z powodu braku badań klinicznych z randomizacją u chorych z zespołem POEMS, rekomendacje dotyczące leczenia oparte są na serii przypadków i własnego doświadczenia klinicznego. Arsenał terapii jest zaczerpnięty z doświadczeń w leczeniu innych zaburzeń komórek plazmatycznych, przede wszystkim szpiczaka mnogiego oraz amyloidozy łańcuchów lekkich. Poniżej przedstawiono podsumowanie zaobserwowanych efektów po terapii z zastosowaniem cyklofosfamidu.

Tabela 7 Skuteczność terapii w leczeniu zespołu POEMS – opracowanie własne na podstawie Dispensieri 2012

Badanie	Interwencje	Wyniki
Ohwada C. et al. 2009	Talidomid po VAD*, cyklofosfamid, bevacizumab	Poprawa w zakresie krążenia (cardiopulmonary status), brak poprawy w zakresie polineuropatii, wzrost VEGF
Warsame R. 2012	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon	Uzyskano nCR w zakresie odpowiedzi klinicznej w okresie 6 tygodni i tolerancji terapii w okresie 18 miesięcy, obniżenie poziomu VEGF. Polineuropatia, przebarwienia, nadciśnienie płucne uległy znacznej poprawie
Ohwada C. et al. 2009	Uprzednio VAD/ cyklofosfamid	Poprawa w zakresie: obrzęku, bólu, osłabienia, VEGF
Badros 2006	Bewacizumab + cyklofosfamid - deksametazon	Początkowo pogorszenie; ponowne podanie BEV – poprawa w zakresie nadciśnienia płucnego, puchliny, zmian skórnych
Samaras P. et al. 2007	Bewacizumab + cyklofosfamid - kortykosteroidy	Początkowo poprawa, później niewydolność wielonarządowa i śmierć
Buxhofer-Ausch V. et al. 2012	Bewacizumab + cyklofosfamid - radioterapia	Dwóch pacjentów. Pierwszy pacjent poddany został radioterapii i terapii cyklofosfamidem, a następnie bewacizumabem (BEV). Poprawę kliniczną odnotowano już przed BEV. Zastosowana w trakcie nawrotu radiologicznego terapia BEV była nieskuteczna. lenalidomid + deksametazon używane z korzyścią. Drugi pacjent leczony był tym samym schematem. W trakcie terapii wystąpiła sepsa. Odpowiedź biochemiczna i wczesna neurologiczna wystąpiła przed rozpoczęciem terapii BEV.
D'Souza A. et al. 2011	Bewacizumab + cyklofosfamid	Wystąpił nawrót kliniczny i biochemiczny. Po uzyskaniu odpowiedzi na cyklofosfamid, dodano BEV. Pacjent zmarł.
*VAD - winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon		

Jimenez-Zepeda 2011

Jednośrodkowe badanie Jimenez-Zepeda 2011 miało na celu ocenę roli cyklofosfamidu jako leczenia indukcyjnego w zmniejszaniu częstości występowania zespołu wszczepienia (ang. *engraftment syndrome*, ES) po ASCT. Uczestniczyło w nim ośmiu pacjentów z zespołem POEMS, których w okresie od marca

2000 r. do lutego 2011 r. poddano transplantacji autologicznych komórek macierzystych (ASCT). Powiększenie śledziony zaobserwowano w trzech przypadkach (37,5%). Mediana czasu od wystąpienia objawów do przeszczepu wynosiła 31 miesięcy. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie cyklofosfamid i prednizon (CP) przed ASCT, mediana liczby podanych cykli wyniosła 3 (w zakresie od 3 do 7). Mobilizacji obwodowych komórek macierzystych krwi dokonano za pomocą dożylnego podania cyklofosfamidu ($2,5 \text{ g/m}^2$) i czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

U pacjentów po przeszczepieniu mediana czasu do uzyskania liczby neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*. ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ była równa 12 dni (zakres 11-14). Czas do uzyskania poziomu płytek $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$ wynosił 14 dni (zakres 14-22). Mediana czasu do wypisu ze szpitala wynosiła 19 dni (zakres 16 -24).

Żaden z pacjentów nie wykazywał ES. Mediana czasu obserwacji stanowiła 54 miesiące (4-166); nie odnotowano żadnych zgonów. U pacjentów nie wystąpiła progresja, za wyjątkiem jednego przypadku, u którego progresja nastąpiła po 100 miesiącach od przeszczepu. Gorączka, biegunka, przyrost masy ciała $> 3\%$ od wartości wyjściowej i wysypka występowały odpowiednio u 37,5%, 12,5%, 25% i 50% pacjentów. Stanowi to redukcję w odniesieniu do wartości średnio występujących przed leczeniem raportowanych w badaniu Dispenziera et al 2008, tj. odpowiednio 93%, 77%, 53%, and 43%. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej stopnia 2 stwierdzono u dwóch pacjentów (25%). Żaden z pacjentów nie wymagał czasowego lub stałego dializowania. Jeden pacjent wymagał dodatkowego tlenu z powodu rozwoju występującego wcześniej wysięku opłucnowego.

Według kryteriów odpowiedzi w kontekście amyloidozy łańcuchów lekkich, 62,5% osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. *complete response*, CR), a 25% osiągnęło częściową odpowiedź hematologiczną (ang. *partial response*, PR). Wszyscy pacjenci odnieśli korzyści kliniczne, w tym ci, u których osiągnęli mniej niż PR według kryteriów odpowiedzi. Przed rozpoczęciem leczenia CP trzech pacjentów zostało uznanych za niekwalifikujących się do przeszczepu, ale po średnio trzech cyklach leczenia ich stan sprawności (ang. *performance status*, PS) znacznie się poprawił i zostali zakwalifikowani do przeszczepu

6.1.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

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. [ChPL Endoxan]

Prescrire

Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki cyklofosfamidu 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 immunosupresję.

Metabolit cyklofosfamidu, akroleina, może wywołać zależne od dawki zapalenie pęcherza moczowego do 68% pacjentów leczonych dużymi dawkami przed przeszczepem szpiku kostnego. To uszkodzenie pęcherza moczowego może być kłopotliwe z powodu nagłego krwawienia, które jest trudne do zatrzymania oraz rodzi ryzyko zwłóknienia pęcherza. Niekorzystnym efektem można zapobiec przez dodanie mesny (odtrutki dla akroleiny, która tworzy z nią rozpuszczalny kompleks), gdy tylko zostanie osiągnięta dawka 600 mg/m^2 . 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 na 50-75%, a częstość występowania ostrej niewydolności serca na 7-27%. 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.

Komunikaty Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan (cyklofosfamid). [URPL, data dostępu 27.04.2016 r.]

Komunikaty European Medicines Agency (EMA)

Na stronie EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących cyklofosfamidu. [EMA, data dostępu 27.04.2016 r.]

Komunikaty Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących cyklofosfamidu. [FDA, data dostępu 27.04.2016 r.]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL.

Niniejszy raport dotyczy produktów leczniczych znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r, załącznik A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych, zawierających cyklofosfamid, we wskazaniach: zespół hemofagocytowy (HLH), małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami, zespół POEMS. Powyższe wskazanie było wcześniej przedmiotem prac AOTM/AOTMiT i niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-BP-431-12/2013 z dnia 28 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Istotą zespołu hemofagocytowego (ang. *hemophagocytic syndrome*; inaczej limfohistiocytoza hemofagocytarna, ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), jest nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co prowadzi do naciekania narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego. Częstość występowania rodzinnej HLH zależy od regionu geograficznego i jest szacowana na 1/1 000 000 urodzonych dzieci w Skandynawii w porównaniu z 1/50 000 we Włoszech. Dane odnoszące się do populacji polskiej pozostają nieznane. Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz dużą umieralnością. Niestety, immunochemioterapia w FHL (protokoły HLH-94 czy HLH-2004) jest jedynie czasowo skuteczna w uzyskaniu kontroli nad chorobą, a przebieg FHL zawsze kończy się zgonem, jeśli u chorego nie zostaną przeszczepione allogeniczne hemopoetyczne komórki macierzyste.

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\ 000/\mu\text{l}$. Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-słuzówkowe. Drobne wybroczyny pojawiają się na skórze kończyn, tułowia, rzadziej twarzy oraz na błonie śluzowej jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródczaszkowe, które mogą być śmiertelne. Małopłytkowość występuje u około 2,5% zdrowej populacji. Nie odnaleziono danych dotyczących występowania małopłytkowości odpornej na sterydy. Leczenie różni się w zależności od przyczyny i pochodzenia małopłytkowości. Generalnie w pierwszej kolejności podejmuje się próbę zastosowania kortykosteroidów - GKS (zwanymi często potocznie, choć nieprawidłowo, „sterydami”). W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub pacjent jest od nich zależny (liczba płytek spada po ich odstawieniu), wskazane jest wówczas stosowanie IVIG i leków immunosupresyjnych lub usunięcie śledziony.

Niedokrwistości hemolityczne (inaczej anemie hemolityczne) to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu erytrocytów i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). Nielezione niedokrwistości hemolityczne rodzą ryzyko poważnych powikłań, wśród których wymieniane są: przełomy hemolityczne i aplastyczne, zakrzepica żył, kamica żółciowa (na skutek zwiększonego stężenia bilirubiny), niedobór kwasu foliowego (na skutek zwiększonego zapotrzebowania szpiku, związanego z kompensacyjnym wzmożeniem wytwarzania erytrocytów), owrzodzenia skóry (głównie w przypadku zakrzepowo-zatorowych zmian w mikrokrążeniu) oraz hemosydetoza.

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, zespół Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammapatii monoklonalnej oraz zmian skórnych, od których wzięł swoją nazwę. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Mężczyźni są dotknięci tą chorobą prawie trzy razy częściej. Średni wiek

zachorowania to 48 lat dla mężczyzn i 59 dla kobiet. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u około 60% pacjentów. Czas przeżycia pacjentów z zespołem POEMS waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania. Pomimo, że zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i średnia długość życia wynosi powyżej 5 lat, jakość życia pacjentów jest zła z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej. Długoterminowe wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia. Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Dzięki tej terapii dochodzi do zmniejszenia objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi.

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 dla cyklofosfamidu zostały wymienione:

- HLH: etopozyd, deksametazon, cyklosporyna A, metotreksat
- POEMS: radioterapia, HSCT, melfalan

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono łącznie:

- 3 publikacje dotyczące HLH: wstępną analizę badania 2 fazy Xu 2013 i 2 opisy serii przypadków Ueda 2014 oraz Hu 2012;
- 5 publikacji dotyczących małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie sterydami: badanie prospektywne Thabet 2014, 2 badania retrospektywne Davies 2015 i Barcellini 2014, opis serii przypadków Takai 2013 oraz opis przypadku Anwer 2015;
- 6 publikacji dotyczących POEMS: przegląd Cochrane Kuwabara 2012, jednoośrodkowe badanie Jimenez-Zepeda 2011, 2 opisy serii przypadków Ma 2016 i Muto 2015, opis przypadku Inso 2013 oraz pracę pogładową Dispenziera 2012.

W ramach aktualizacji raportu AOTM-BP-431-12/2013 w niniejszym opracowaniu opisano publikacje: Ueda 2014, Xu 2013, Thabet 2014, Davies 2015, Barcellini 2014, Takai 2013, Anwer 2015, Ma 2016, Muto 2015, Inso 2013.

HLH

Dowody włączone do analizy skuteczności klinicznej cyklofosfamidu w leczeniu zespołu hemofagocytowego (HLH) miały ograniczoną wiarygodność. Wstępne wyniki badania 2 fazy (Xu 2013) wskazują na skuteczność schematu intensywnej chemioterapii DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doxorubicyna) w leczeniu HLH u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 50% pacjentów (10/20) natomiast w trakcie 8 miesięcznego okresu follow-up PFS wystąpił u 46,3% chorych. W publikacji Ueda 2014 opisano 3 przypadki skutecznego zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu HLH u pacjentów z toczeniem rumieniowym. W badaniu Hu 2012 oceniano wynik leczenia według schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon), w terapii pacjentów z sHLH. Ogólna odpowiedź (ang. *overall response*, OR) wykazana została u 80,0% pacjentów, siedmiu z CR i PR. Trzech pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie. Nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania.

Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami

Do analizy skuteczności klinicznej cyklofosfamidu w terapii małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie sterydami włączono opracowania o zróżnicowanej wiarygodności. W badaniu prospektywnym Thabet 2013 oceniano skuteczność cyklicznej (pulsowej) terapii cyklofosfamidem u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie anemią hemolityczną. Po 4 miesiącach leczenia częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 14 pacjentów (82%), u pozostałych 3 chorych (17%) nie uzyskano żadnej odpowiedzi. Z kolei po 6-miesięcznej obserwacji całkowitą odpowiedź zareportowano u 8 (47%), natomiast częściową odpowiedź na leczenie u 9 pacjentów (53%). Publikacja Davies 2015 zawiera retrospektywną analizę 38 pacjentów z TTP. U 13 (34%) pacjentów z oporną i nawracającą chorobą zastosowano cyklofosfamid. Autorzy publikacji podsumowują, że zareportowana strategia diagnostyki i leczenia PLEX oraz immunosupresyjnego w TTP mogłaby być użyteczna ze względu na szybszą odpowiedź oraz zmniejszenie liczby nawrotów, nie przekłada się jednak na spadek umieralności wśród tych pacjentów. W publikacji Anwer 2015 przedstawiono opis przypadku 43-letniej pacjentki ze zdiagnozowaną oporną immunologiczną trombocytopenią. Terapię cyklofosfamidem rozpoczęto od wysokiej dawki preparatu wynoszącej 50mg/kg/dzień stosowanej przez 4 dni (pierwszy cykl) i kontynuowano przez cztery kolejne cykle. Po pierwszym cyklu leczenia zareportowano spadek poziomu neutrofilii do $0,96 \times 10^9$ L, jednocześnie nie odnotowano żadnych dowodów występowania infekcji. W publikacji Takai 2013 opisano serię pięciu

przypadków chorych z ciężką trombocytopenią ze zwłóknieniem szpiku kostnego z współwystępującą wysoką gorączką, obrzękiem oraz powiększeniem wątroby i śledziony. U dwóch z opisanych pacjentów zastosowano w leczeniu cyklofosfamid.

- W przypadku hospitalizowanej 47-letniej kobiety stan uległ polepszeniu po leczeniu prednizolonem w dawce 60 mg/dzień w skojarzeniu z cyklofosfamidem, hydroksydaunorubicyną oraz winkrystyną.
- W przypadku 53-letniej kobiety prednizolon okazał się skuteczny w redukcji gorączki, natomiast nie wpłynął na polepszenie w zakresie obrzęku i trombocytopenii. Pomimo, że liczba płytek wzrosła do normalnego poziomu po splenektomii, zmniejszanie dawki prednizolonu powodowało powtarzający i nasilający się obrzęk. W zmniejszeniu dawki podtrzymującej prednizolonu skuteczny

Zespół POEMS

Do analizy skuteczności klinicznej cyklofosfamidu w leczeniu zespołu POEMS włączono opracowania o zróżnicowanej wiarygodności. W przeglądzie Cochrane (Kuwabara 2012) cyklofosfamid został wymieniony jako jedna z opcji leczenia, lecz wskazano jednocześnie na ograniczoną ilość dowodów naukowych uzasadniających jego zastosowanie. Na podstawie publikacji Dispenziera 2012 można przypuszczać, że dodanie do schematu leczenia cyklofosfamidu wywiera korzystny wpływ na wynik terapii w zespole POEMS. W jednoosobowym badaniu Jimenez-Zepeda 2011 uczestniczyło ośmiu pacjentów z zespołem POEMS, wszyscy otrzymywali doustnie cyklofosfamid i prednizon, jako leczenie indukcyjne w zmniejszaniu częstości występowania zespołu wszczepienia (ang. *engraftment syndrome*, ES) po ASCT. Mediana czasu do wypisu ze szpitala wynosiła 19 dni (zakres 16-24). Żaden z pacjentów nie wykazywał ES, nie odnotowano żadnych zgonów, a pacjenci nie wykazali progresji, z wyjątkiem jednego przypadku, wykazującego progresję na 100 miesięcy od przeszczepu. W publikacji Ma 2016 opisano leczenie pięciu mężczyzn ze zdiagnozowanym zespołem POEMS, u których zastosowano immunoterapię z wykorzystaniem „autologous cytokine-induced killer (CIK) cell” połączoną z cyklofosfamidem. Terapię uznano za bezpieczną. Komórki CIK zmniejszają poziom VEGF oraz podwyższają poziom limfocytów u pacjentów z zespołem POEMS, co pośrednio wpływa na polepszenie jakości życia. W badaniu Muto 2015 opisano dwa przypadki chorych z zespołem POEMS z postępującym wzrostem objętości płynu w przestrzeni zewnątrznaczyniowej bez podwyższonego poziomu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Cyklofosfamid został podany w trakcie przygotowań do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Bezpieczeństwo

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/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 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 i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje dla następujących wskazań: zespół POEMS, HLH oraz jednej z postaci małopłytkowości tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP).

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) wymieniają 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 (MAS) oraz małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami.

Status i warunki finansowania w Polsce

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych cyklofosfamidu w Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie.

8. Piśmiennictwo

Anwer 2015	Anwer F., Yun S., Nair A. Ahmad Y., Krishnadasan R. Deeg H. J., Severe Refractory Immune Thrombocytopenia Successfully Treated with High-Dose Pulse Cyclophosphamide and Eltrombopag, <i>Case Reports in Hematology</i> . 2015, doi: 10.1155/2015/583451
ASH 2011	Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr and Mark A. Crowther, The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, <i>Blood First Edition paper</i> , February 16, 2011; DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
Barcellini 2014	Barcellini W., Fattizzo B., Zaninoni A. i in. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients, <i>Blood</i> . 24 (19) 2014.
BSI 2011	C. Gholam, S. Grigoriadou, K. C. Gilmour and H. B. Gaspar, Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management, <i>British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology</i> , 163: 271–283
Chojnowski 2009	Krzysztof Chojnowski, Postępy w leczeniu przewlekłej małopłytkowości samoistnej (ITP) Romiplostym - nowa era leczenia ITP., <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2009, 40, Nr 4, str. 851–858
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Davies 2015	Davies G., Valentine K., Goodarzi Z., Sayani F., Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Management at Foothills Medical Centre: A Retrospective Analysis Between 2005-2010 (Tertiary Centre, Calgary), <i>The American Society of Hematology</i> . 2015 (Abstrakt)
Dispenzieri 2012	Angela Dispenzieri, POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management, <i>Am. J. Hematol.</i> 87:805–814, 2012.
EFNS 2011	R. D. M. Hadden, E. Nobile - Orazio, C. Sommer, A. F. Hahn, I. Illa, E. Morra, J. Pollard, M. P. T. Lunn, P. Bouche, D. R. Cornblath, E. Evers, C. L. Koski, J. - M. Leger, P. Van den Bergh, P. van Doorn, I. N. van Schaik, Paraproteinaemic demyelinating Neuropathies, <i>European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition</i> , ISBN: 978-1-405-18533-2
Filipovich 2009	Alexandra H. Filipovich, Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders, <i>Hematology</i> 2009
Hot 2010	Arnaud Hot, MD, Myew-Ling Toh, MD, PhD, Brigitte Coppe´re´, MD, Laurent Perard, MD, Marie He´le`ne Girard Madoux, MD, Christelle Mausservey, MD, He´le`ne Desmurs-Clavel, MD, Martine Ffrench, MD, and Jacques Ninet, MD, Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adult-Onset Still Disease Clinical Features and Long-Term Outcome: A Case-Control Study of 8 Patients, <i>Medicine</i> 2010;89: 37-46
HS 2002	Jan-Inge Henter, AnnaCarin Samuelsson-Horne, Maurizio Arico` , R. Maarten Egeler, Go`ran Elinder, Alexandra H. Filipovich, Helmut Gadner, Shinsaku Imashuku, Diane Komp, Stephan Ladisch, David Webb, and Gritta Janka, for the Histiocyte Society, Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation, <i>Blood First Edition Paper</i> , June 7, 2002; DOI 10.1182/blood-2002-01-0172.
Hu 2012	Yixin Hu*, Ji Xu*, Lingling Wang, Jianyong Li, Hongxia Qiu, Sujiang Zhang , Treatment of haemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide, vincristine and prednisone, <i>Swiss Med Wkly.</i> 2012;142:w13512
Inso 2013	Inso C.A.V., Vatanagul J.A.S., A case report: 53-year old Filipino with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (poems) or Crow-Fukase syndrome, <i>Abstracts/Journal of the Neurological Sciences</i> . 2013.: e637 (1517) e629–e678, doi: 0.1016/j.jns.2013.07.2213
ISTH 2006	J. N. George, Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura, <i>J Thromb Haemost</i> 2006; 4: 1664–72.
ISTH 2012	S . Lakshmanan* and A. Cuker*, Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults, <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 10: 1988–1998
Janka	Gritta Janka and Udo zur Stadt, Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, <i>American Society of Hematology</i>
Jimenez-Zepeda 2011	Victor H. Jimenez-Zepeda, Suzanne Trudel, Donna E. Reece, Christine Chen, Ahmed M. Rabea, and Vishal Kukreti, Cyclophosphamide and prednisone induction followed by cyclophosphamide mobilization effectively decreases the incidence of engraftment syndrome in patients with POEMS syndrome who undergo stem cell transplantation, Published online 27 June 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com), DOI: 10.1002/ajh.22115
Jordan 2011	Michael B. Jordan, Carl E. Allen, Sheila Weitzman, Alexandra H. Filipovich and Kenneth L. McClain, How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis, <i>Blood First Edition paper</i> , August 9, 2011; DOI 10.1182/blood-2011-03-278127.
Kuwabara 2012	Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C, Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome (Review), <i>The Cochrane Library</i> 2012, Issue 6
Ma 2016	Ma L., Wang Y., Bo J. i in., Autologous cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy combined with cyclophosphamide in five patients with POEMS syndrome, <i>Clinical and Experimental Immunology</i> . 2016 (184): 83–89, doi:10.1111/cei.12755
Machaczka 2012	Maciej Machaczka, Limfohistiocytoza hemofagocytarna – współczesny problem medyczny, <i>Pol.</i>

	Merk. Lek., 2012, XXXII, 187, 59
Muto 2015	Muto T., Ohwada Ch., Sawai S., Beppu M., Tsukamoto S. i in. Acutely deteriorated extravascular volume overload during peripheral blood stem cell mobilization in POEMS syndrome: A case series with cytokine analysis, Transfusion and Apheresis Science. 2015, doi: 10.1016/j.transci.2015.10.016
Prescrire 2006	Prescrire International December 1996 Volume 5 N° 26
Provan 2010	Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B., Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter, International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood First Edition paper, October 21, 2009. DOI 10.1182/blood-2009-06-225565.
Reiner 1995	Alex Reiner, Terry Gernsheimer, and Sherrill J. Slichter, Pulse Cyclophosphamide Therapy for Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura, Blood, Vol85, No 2 (January 151, 1995: pp 351-358
Rodeghiero 2009	Francesco Rodeghiero, Roberto Stasi, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Douglas B. Cines, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Bertrand Godeau, Klaus Lechner, Maria Gabriella Mazzucconi, Robert McMillan, Miguel A. Sanz, Paul Imbach, Victor Blanchette, Thomas Kühne, Marco Ruggeri, and James N. George, Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group, BLOOD, 12 MARCH 2009, VOLUME 113, NUMBER 11
Sójka 2012	Monika Sójka, Agata Gajos, Justyna Pigońska, Marek Bogucki, Krzysztof Tyfa, Andrzej Bogucki, Zespół Guillain-Barrégo jako pierwsza manifestacja zespołu POEMS, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 3: 284-287
Stat 2013	Mały Rocznik Statystyczny Polski 2013, Warszawa, rok LXVI
Szczekliak 2005	Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005
Takai 2013	Takai K., Nikkuni K., Momoi A., Thrombocytopenia with Reticulin Fibrosis Accompanied by Fever, Anasarca and Hepatosplenomegaly: A clinical Report of five Cases, J. Clin. Exp. Hematop. 2013, 53 (1): 63-68
Tarantino 2007	Michael D. Tarantino and Paula H.B. Bolton-Maggs, Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children, Curr Opin Hematol 14:526-534
Thabet 2014	Thabet A.F., Faisal M., Pulse Cyclophosphamide Therapy in Refractory Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A New Perspective, Indian J Hematol Blood Transfus. 2014, 30(4):313-318, doi: 10.1007/s12288-013-0290-z
Tradecki 2012	Marek Tradecki, Andrzej Pozowski, Małgorzata Paprocka-Borowicz, Jadwiga Kuciel-Lewandowska, Opis przypadku 45-letniego mężczyzny z zespołem POEMS skierowanego na leczenie usprawniające, Postępy Psychiatrii i Neurologii 2012, 21(2): 139-142
Ueda 2014	Ueda Y., Yamashita H., Takahashi Y. i in. Refractory hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus successfully treated with intermittent intravenous cyclophosphamide: three case reports and literature review, Clin Rheumatol. 2014, 33:281-286, doi: 10.1007/s10067-013-2451-8
Warsame 2012	Rahma Warsame ¹ , Ingrid E. Kohut ² , Angela Dispenzieri, Successful use of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone to treat a case of relapsed POEMS, European Journal of Haematology 88 (549-550)
Xu 2013	Xu W., Fan L., Wang L. i in., Clinical Study Of Dose-Adjusted EPOCH Regimen For Non-Hodgkin's Lymphoma With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Preliminary Results Of An Ongoing Phase II Study, Blood. 2013, 122(21): 4360-4360
Zawilska 2009	Krystyna Zawilska, Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu, Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 4, str. 843-849
Zimmer 2004	J. Zimmer*, E. Andre`S, E. Noel, A. Koumariannou, J.-F. Blicke, F. Maloisel, Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center, Clin. Lab. Haem. 2004, 26, 137-142
Zoń-Giebel 2008	Aleksandra Zoń-Giebel, Sebastian Giebel, Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfo histocytozy hemofagocytarnej, Reumatologia 2008; 46, 1: 21-26