



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Dział Rekomendacji Biura Prezesa**

**Endoxan (cyklofosfamid),  
tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań,  
we wskazaniu:  
Samoistna plamica małopłytkowa  
(ICD-10: D69.3)**

**Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki  
zdrowotnej**

Raport Nr: AOTM-BP-431-13/2013

Warszawa, 28 listopada 2013 r.

**Zastosowane skróty:**

**Agencja/AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ASBMT** – *American Society for Blood and Marrow Transplantation*

**ASH** - *American Society of Hematology*

**BSH** – *British Society for Hematology*

**BSI** - *British Society for Immunology*

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

**CR rate/CR** – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja

**DDD** – (ang. *Defined Daily Dose*) dobowy dawka leku

**EMA** – *European Medicine Agency*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**G-CSF** – (ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

**GM-CSF** – (ang. *Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

**HCR** – (ang. *Hematologic Complete Response*) całkowita remisja hematologiczna

**HSCT** – (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

**i.v.** – (ang. *intravenous*) podanie dożylnie

**ISTH** - *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

**ITP** – (ang. *immune thrombocytopenic purpura*) pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową

**IVIG** – (ang. *intravenous immunoglobulin*) immunoglobuliny podawane dożylnie

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**OR** – (ang. *overall response*) odpowiedź ogólna

**OS** - (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

**OUN** – Ośrodkowy Układ Nerwowy

**p** – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe

**p.o.** – (łac. *per orem*) podanie doustne

**PR** – (ang. *partial response*) odpowiedź częściowa

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2. Problem decyzyjny .....	6
2.1. Problem zdrowotny .....	6
2.1.1. Samoistna plamica małopłytkowa .....	6
2.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....	7
2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	8
2.3.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	8
2.3.2. Wskazania zarejestrowane .....	10
2.3.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	10
2.3.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	10
2.4. Opis świadczeń alternatywnych .....	11
2.4.1.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu ... <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
2.4.1.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
2.4.1.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
2.4.1.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce..... <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
2.4.1.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	11
2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .	11
3. Opinie ekspertów .....	14
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	15
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	15
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	20
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	20
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	21
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	21
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	22
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	23
6.1. Analiza kliniczna .....	23
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	23
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	23
6.1.2.1. Bezpieczeństwo .....	25
7. Podsumowanie .....	27
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	27
Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie. ....	27
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	27
8. Piśmiennictwo.....	30

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i  
znak pisma zlecającego

15.10.2013, znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Cyklofosfamid w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D69.3.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

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, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

---

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

Rozpoznanie określone kodem ICD-10 D69.3.

---

*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

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: cyklofosfamidu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny (znak pisma: AOTM-OT-431-7(1)/GOS/2013), ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 8.11.2013 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13).

W toku prac wystosowano zapytanie o dane do Narodowego Funduszu Zdrowia (znak pisma: AOTM-OT-431-7(2)/GOS/2013). Odpowiedź otrzymano dnia 12.11.2013 roku (znak pisma: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938).

Źródło: korespondencja

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Samoistna plamica małopłytkowa

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową (łac. *purpura thrombocytopenica immunologica*, ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), lub chorobą Werlhofa, to schorzenie spowodowane przez wytwarzane bez uchwytnej przyczyny autooprzeciwciała przeciw płytkowe, skracające czas życia płytek krwi, co prowadzi do spadku ich liczby <150 000/ $\mu$ l. [Szczeklik 2005]

ITP mogą być ostre lub przewlekłe oraz pierwotne i wtórne. Utrzymywanie się trombocytopenii określa przewlekłą postać choroby.

#### Epidemiologia

ITP mogą być klasyfikowane u dzieci i dorosłych, zwykle jednak chorują osoby w wieku 20-50 lat, częściej kobiety. Zachorowalność roczną w ogólnej populacji szacuje się na 3,2-6,6/100 000. U około 5% dzieci z ITP może rozwinąć się przewlekła postać choroby z ciężką małopłytkowością i krwawieniami. [Szczeklik 2005]

Dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania samoistnej plamicy małopłytkowej są skąpe i pochodzą głównie z Danii i Anglii. Roczna zachorowalność na ITP w populacji osób dorosłych wynosi około 2/100 000, wzrasta z wiekiem, jest nieznacznie większa u kobiet, przy czym w populacji >60 lat różnica zależna od płci zanika. Do samoistnej remisji dochodzi u 5–11% chorych. Ryzyko zgonu z powodu krwotoku jest zależne od wieku i waha się od 0,4%/pacjento-rok dla chorych w wieku <40 lat, 1,2% w wieku 40–60 lat do 13% w wieku >60 lat. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii. [Zawilska 2009]

#### Etologia i czynniki ryzyka

Etiologia jest nieznana. Swoiste autooprzeciwciała przeciw płytkowe powodują niszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przyczyny tworzenia się przeciwciał nie ustalono. Wtórne przyczyny ITP to kolagenozy, choroby układu odpornościowego oraz niektóre przewlekłe infekcje. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność.

U około 40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciw płytkowych. Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8). [Szczeklik 2005]

#### Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny choroby zależy od stężenia przeciwciał przeciwpłytkowych, od aktywności receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin na makrofagach i od intensywności wytwarzania płytek.

Może się rozpoczynać ostro lub mieć charakter przewlekły. Objawia się najczęściej krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe u kobiet, albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny są zwykle umiejscowione na błonach śluzowych i na dalszych częściach kończyn. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. [Szczeklik 2005]

### Diagnostyka

Chorobę diagnozuje się na podstawie opisanych powyżej objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz na podstawie badań pomocniczych. W badaniach tych stwierdza się następujące nieprawidłowości:

- 1) krew obwodowa:
  - a) liczba płytek od kilku do 100 000/ $\mu$ l,
  - b) obecność płytek olbrzymich,
  - c) zwiększona średnia objętość płytek (MPV);
- 2) szpik - biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja ujawnia zwykle zwiększoną liczbę megakariocytów bez cech dysplazji.

Kryterium rozpoznania jest izolowana małopłytkowość bez innych przyczyn. U chorych, u których na podstawie wywiadu wykluczono inne przyczyny małopłytkowości, zaleca się wykonanie: badania w kierunku zakażenia HIV, biopsji aspiracyjnej szpiku, badania czynności tarczycy. [Szczeklik 2005]

### Leczenie

Chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek jest większa niż 30 000/ $\mu$ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, nie wymagają leczenia. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie farmakologiczne i chirurgiczne (usunięcie śledziony - splenektomia).

W pierwszej kolejności stosuje się glikokortykosteroidy (GKS), zwykle prednizon. Leki immunosupresyjne stosowane są w przypadku utrzymywania się małopłytkowości objawowej (skaza krwotoczna) pomimo usunięcia śledziony lub gdy istnieją przeciwwskazania do kortykoterapii lub splenektomii. Są to: cyklofosfamid w dawce 2-3 mg/kg/d p.o. codziennie albo 1 g/m<sup>2</sup> i.v. co 4 tygodnie, azatiopryna i inne - cyklosporyna, leczenie skojarzone cyklofosfamidem, etopozydem i prednizonem.

Ze względu na znaczną toksyczność leków immunosupresyjnych, wskazania należy ustalać ostrożnie, szczególnie u chorych w młodym wieku. Rytuksymab stosowany jest w leczeniu ITP odpornej na inne konwencjonalne metody leczenia zachowawczego i splenektomię. U części chorych pozwala uniknąć splenektomii. Inne leki (danazol, alkaloidy Vinca - winkrystyna i winblastyna) stosowane są w razie nieskuteczności GKS i splenektomii, bądź występowania przeciwwskazań do tych metod leczenia.

Nie ma jednoznacznych ustaleń dotyczących czasu leczenia zachowawczego przed podjęciem decyzji o usunięciu śledziony. Wskazania do splenektomii ustala się indywidualnie, biorąc pod uwagę skutki uboczne przewlekłego stosowania GKS. [Szczeklik 2005]

### Rokowanie

ITP u dorosłych jest chorobą przewlekłą. Przez długi czas może przebiegać bezobjawowo. Cechuje się okresami remisji i skłonnością do nawrotów. Małopłytkowość może się utrzymywać przez wiele lat, nawet w okresach klinicznych remisji. U około 10% chorych ustępuje samoistnie.

## 2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Agencja dokonała własnych oszacowań na podstawie powyższych danych oraz danych z rocznika statystycznego Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). W oszacowaniach uwzględniono liczbę ludności ogółem w Polsce według stanu na dzień 30.06.2013 roku, tj. 38 534 000 osób.

Z dokonanych oszacowań wynika, że w ciągu roku na ITP zachoruje 1349 osób. Nie jest możliwe oszacowanie, u ilu z nich może zostać zastosowany cyklofosfamid.

## 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 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2013 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		1 fiol. proszku	Lz	5909990241019

Produkt nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej EMA.

#### Endoxan (cyklofosfamid):

- Kod ATC: L01AA01
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
- Substancja chemiczna: cyclophosphamidum
- Postać farmaceutyczna: tabletki drażowane, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
- Dawkowanie na podstawie ChPL:
  - Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.
  - Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.
  - Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.
  - Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.
  - W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.
- Stosowanie dożylnie:



- Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania.
- Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie.
- W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany.
- W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie.
- Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.
- Mechanizm działania:
  - Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforiny 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 cyklofosfamidem 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.
  - Do aktywacji cyklofosfamidem potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.
- Przeciwwskazania:
  - Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakiegokolwiek inny składnik leku oraz u pacjentów z obturacją odpływu moczu.
  - Stosowanie cyklofosfamidem w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, nie jest zalecane. W każdym indywidualnym przypadku konieczne będzie rozważenie korzyści wynikających z leczenia względem możliwego ryzyka dla płodu.
  - W trakcie stosowania cyklofosfamidem nie jest wskazane karmienie piersią
- Ostrzeżenia:
  - Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia - Leczenie cyklofosfamidem może wywoływać mielosupresję i znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej.
  - Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe - Podczas leczenia cyklofosfamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się owrzodzenie/martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza
  - Kardiotoxyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca - W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem prowadzącej do śmierci.

- Działanie toksyczne na płuca - W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby wenookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca. Zgłoszono działanie toksyczne na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej.
- Wtórne nowotwory - Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.
- Choroba wenookluzyjna wątroby - U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD).
- Genotoksyczność - Cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci.
- Wpływ na płodność - Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci.
- Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące - W związku z podawaniem cyklofosfamidu, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci. Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące.
- Zaburzenia gojenia ran - Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.
- Możliwe są także interakcje z innymi lekami. [ChPL Endoxan]

### 2.3.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Endoxan (dazatynib) 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 prądkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.
- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa. [ChPL Endoxan]

### 2.3.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Wniosek Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) dotyczy podania cyklofosfamidu w rozpoznaniu samoistna plamica małopłytkowa zakwalifikowanego do kodu ICD-10 D69.3.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Endoxan (dazatynib) 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 prądkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.
- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa. [ChPL Endoxan]

## 2.4. Opis świadczeń alternatywnych

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

## 2.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Endoxan (cyklofosfamid) we wskazaniu samoistna plamica małopłytkowa nie był przedmiotem oceny Agencji.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 12.11.2013 r.)

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

Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej było już przedmiotem oceny Agencji w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających substancję czynną: romiplostym (produkt leczniczy Nplate) i eltrombopag (produkt leczniczy Revolade). Odpowiednie rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości przedstawiono poniżej.

Tabela 2 Dokumenty wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
TPZ: Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®)	<b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010r.</b>  <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy 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) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).  <u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej plamicy 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.	<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr 13/2010 z dnia 15 marca 2010r.</b>  <u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy 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.  <u>Uzasadnienie:</u> - jedyna opcja terapeutyczna dla dużej grupy chorych z samoistną plamicą małopłytkową, -romiplostym daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa.
TPZ: Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2012 i 85/2012 z dnia 1 października 2012 r.</b>  <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).  <u>Uzasadnienie:</u> Revolade (eltrombopag) powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u	<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 74/2012 i 75/2012 z dnia 1 października 2012 r.</b>  <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.  <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za

	<p>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 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 opornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową.</p>	<p>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 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</p> <p>w przedmiotowym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do leczenia.</p>
<p>TPZ: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II)</p>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 i 94/2012 z dnia 1 października 2012 r.</b></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><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 83/2012 i 84/2012 z dnia 15 października 2012 r.</b></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<sup>1</sup>, 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 1, 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 programu wykonaniem</p>

		<p>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. Odnaleziono badania cechujące 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>
--	--	--

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 12.11.2013 r.)

### **3. Opinie ekspertów**

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do jednego eksperta, konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii. Do momentu zakończenia prac na raporcie 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 wskazaniu samoistna plamica małopłytkowa.

Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

##### **4.1. Rekomendacje kliniczne**

W dniu 15 listopada 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Wyniki wyszukiwania prezentuje poniższa tabela.

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
Provan 2010	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia	Przegląd literatury dostępnej w zbiorach PUBMED przy użyciu zdefiniowanych kwerend i słownika MeSH	<p><u>Pierwsza linia (wstępne leczenie nowo rozpoznanej ITP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-D</li> <li>• Kortykosteroidy: deksametazon, metyloprednisolon, prednis(ol)on</li> <li>• IVIg</li> </ul> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatiopryna</li> <li>• Cyklosporyna A</li> <li>• <u>Cyklofosfamid</u></li> <li>• Danazol</li> <li>• Dapson</li> <li>• Mykofenolat mofetylu</li> <li>• Rytuksymab</li> <li>• Splenektomia</li> <li>• Agonista receptora TPO</li> <li>• Alkaloidy vinca</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszo- i drugoliniowej:</u></p> <p><b>Kategoria A: opcje terapeutyczne z wystarczającą ilością danych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonista receptora TPO</li> </ul> <p><b>Kategoria B: opcje terapeutyczne z minimalną ilością danych, rozważane jako potencjalnie toksyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Campath-1H</li> <li>• Kombinacja terapii pierwszo- i drugoliniowej</li> <li>• Kombinacja chemioterapii (cyklofosfamid, prednisone, winkrystyna, azatiopryna/etopozyd)</li> <li>• HSCT</li> </ul> <p><u>Immunosupresja z cyklofosfamidem: doustnie (1-2 mg / kg na dobę przez co najmniej 16 tygodni) lub dożylnie (0,3-1 g/m<sup>2</sup> dla 1-3 dawki co 2-4 tygodnie), u pacjentów opornych na kortykosteroidy i / lub usunięcie śledziony.</u></p> <p><u>Dodatkowo wskazano: Średni współczynnik odpowiedzi dla cyklofosfamidu wynosi 24%-85% pacjentów, średni czas do odpowiedzi 1-16 tygodni, utrzymana odpowiedź na leczenie nawet do 50% pacjentów. Objawy niepożądane najczęściej łagodne do umiarkowanych: neutropenia, ostra głęboka żylna zakrzepica, nudności, wymioty</u></p>



American Society of Hematology, ASH 2011	The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia	Kompleksowy przegląd literatury I przedstawienie dowodów wg klas GRADE	<p><b><u>ITP u dzieci</u></b></p> <p>1) Leczenie nowozdiagnozowanej ITP u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci bez krwawienia lub z krwawieniem łagodnym (zdefiniowane jako przejawy skórne, takie jak siniaki i wybroczyny) zalecana jest sama obserwacja niezależnie od liczby płytek krwi (klasa 1B).</li> <li>• Jako leczenie pierwszego rzutu u dzieci wymagających leczenia, mogą być stosowane pojedyncza dawka IVIG (0,8-1 g / kg) lub krótki kurs kortykosteroidów (klasa 1B).</li> <li>• IVIG mogą być stosowane, jeżeli pożądanym jest bardziej gwałtowny wzrost liczby płytek krwi (klasa 1B).</li> <li>• Terapia anty-D nie jest zalecana u dzieci, u których ze stężenie hemoglobiny spadło z powodu krwawienia, lub z objawami autoimmunologicznej hemolizy (klasa 1C).</li> <li>• Sugeruje się, aby pojedyncze dawki anty-D stosowane były jako leczenie pierwszego rzutu u wymagających leczenia Rh-dodatnich dzieci niepoddanych splenektomii (klasa 2B).</li> </ul> <p>2) Dzieci nieodpowiadające na leczenie – leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się rozważenie rytuksymabu dla dzieci i młodzieży z ITP, które mają znaczące trwające krwawienia pomimo leczenia IVIg, anty-D, lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów (klasa 2C).</li> <li>• Rytuksymab można również rozważyć jako alternatywę do splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u pacjentów, którzy nie reagują korzystnie na splenektomię (klasa 2C).</li> <li>• Wysokie dawki deksametazonu mogą być rozważane dla dzieci i młodzieży z ITP, które mają znaczące trwające krwawienia pomimo leczenia IVIg, anty-D, lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów (klasa 2C).</li> <li>• Wysoka dawka deksametazonu może być również traktowana jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodzieży, z przewlekłą ITP lub u pacjentów, którzy nie reagują korzystnie na splenektomię (klasa 2C).</li> </ul> <p>3) Splenektomia w przewlekłej ITP lub trwałej ITP odpornej na wstępne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenektomia zalecana jest u dzieci i młodzieży z ITP przewlekłą lub trwałą, które mają znaczne lub uporczywe krwawienia i nie wykazują odpowiedzi lub wykazują nietolerancję innych terapii, takich jak kortykosteroidy, immunoglobuliny i anty-D, i / lub w konieczności poprawy jakości życia (klasa 1B).</li> <li>• Sugeruje się, aby splenektomia lub inne interwencje z potencjalnie poważnymi komplikacjami były opóźnione o co najmniej 12 miesięcy, chyba że towarzyszy im ciężka choroba określona przez Międzynarodową Grupę Roboczą jako niereagująca na inne środki lub inne uwarunkowania jakości życia (klasa 2C).</li> </ul> <p>4) Leczenie ITP powiązanej z MMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się aby nieimmunizowane dzieci z ITP w historii otrzymały ustaloną pierwszą szczepionkę MMR (klasa 1B).</li> <li>• Miana szczepionki mogą być sprawdzane u dzieci z ITP zarówno związaną jak i nie związaną z pierwszą dawką szczepionki MMR. Jeśli dziecko posiada pełną odporność (90%-95% dzieci), nie należy dalej szczepić MMR. Jeżeli dziecko nie posiada odpowiedniej odporności, to dziecko powinno być ponownie zaszczepione szczepionką MMR w zalecanym wieku (klasa 1B).</li> </ul> <p><b><u>ITP u dorosłych</u></b></p> <p>5) Leczenie nowozdiagnozowanej ITP u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugerowane jest wdrożenie leczenia u nowozdiagnozowanych pacjentów z poziomem płytek &lt; 30 x 10<sup>9</sup>/L (klasa 2C).</li> <li>• Jako leczenie pierwszego rzutu preferowane są dłuższe cykle kortykosteroidów nad krótszymi seriami kortykosteroidów lub IVIG</li> </ul>
--	---	--	--

			<p>(klasa 2B).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg można stosować z kortykosteroidami, gdy wymagany jest bardziej gwałtowny wzrost liczby płytek krwi (klasa 2B).</li> <li>• Terapia IVIg lub anti-D (u odpowiednich pacjentów) jest stosowana do leczenia pierwszego rzutu gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane (klasa 2C).</li> <li>• Jeśli IVIg są stosowane, powinny być podawane początkowo w postaci jednorazowej dawki 1 g / kg. Dawka ta może być powtarzana w razie potrzeby (klasa 2B).</li> </ul> <p>6) Leczenie pacjentów nie wykazujących odpowiedzi lub z nawrotem po wstępnej terapii GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się splenektomię u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami (klasa 1B).</li> <li>• Agoniści receptora TPO zaleca się dla pacjentów z ryzykiem krwawienia w nawrocie, po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii i u których nie powiodła się co najmniej jedna inna metoda terapii (klasa 1B).</li> <li>• Sugeruje się rozważenie agonistów receptora TPO u chorych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia (kortykosteroidy lub IVIG) i którzy nie zostali poddani splenektomii (klasa 2C).</li> <li>• Rytuksymab można rozważyć u chorych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia (kortykosteroidy lub IVIG) (klasa 2C).</li> <li>• Dla medycznie odpowiednich pacjentów, zarówno techniki laparoskopowe i otwarte splenektomii wykazują podobną skuteczność (klasa 1C).</li> </ul> <p>7) Leczenie ITP u dorosłych po splenektomii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie rekomenduje się dalszego leczenia u bezobjawowych pacjentów po splenektomii, którzy mają płytki krwi na poziomie <math>&gt; 30 \times 10^9/L</math> (klasa 1C).</li> </ul> <p>8) Leczenie ITP w ciąży</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U ciężarnych pacjentek wymagających leczenia zaleca się kortykosteroidy lub IVIG (klasa 1C).</li> <li>• Dla kobiet w ciąży z ITP, rodzaj porodu powinien być oparty na wskazaniach położniczych (klasa 2C).</li> </ul> <p>9) Leczenie specyficznych form wtórnej ITP - związana z zakażeniem HCV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z wtórną ITP z powodu zakażenia HCV, leczenie przeciwwirusowe należy rozważyć w przypadku braku przeciwwskazań (klasa 2C). Jednakże, należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi ze względu na ryzyko pogorszenia małopłytkowości związane z interferonem.</li> <li>• Jeśli leczenie ITP jest wymagane, początkowe leczenie powinny stanowić IVIG (grade 2C).</li> </ul> <p>10) Leczenie specyficznych form wtórnej ITP - związana z zakażeniem HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z wtórnym ITP z powodu HIV, leczenie przeciwwirusowe należy rozważyć przed innymi terapiami, chyba że pacjent nie ma klinicznych istotnych powikłań krwotocznych (klasa 1A).</li> <li>• Jeśli leczenie ITP jest wymagane, początkowe leczenie powinno składać się z kortykosteroidów, IVIG, lub anti-D (klasa 2C) i splenektomii preferowanej w stosunku do innych terapii u objawowych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub anti-D (klasa 2C).</li> </ul> <p>11) Leczenie specyficznych form wtórnej ITP - związana z zakażeniem <i>H. pylori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eradykacja powinna być stosowana u pacjentów, którzy wykazują zakażenie <i>H. pylori</i> (w oparciu o testy oddechowe, badania</li> </ul>
--	--	--	---

			antygenów kału lub biopsji endoskopowej) (klasa 1B).
International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012	Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults	b.d.	<p><u>Leczenie ITP</u></p> <p>Terapia pierwszego rzutu: kortykosteroidy, z dodatkiem dożylniej immunoglobuliny G (IVIg) lub przeciwciał anty-Rh (D)</p> <p>Terapia drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predniz(ol)on 0.5–2 mg/ kg / d x 2–4 tygodnie a następnie stopniowo zmniejszany</li> <li>• Metylprednizolon 30 mg kg / d x 7 dni</li> <li>• Deksametazon 40 mg day)1 przez 4 dni każdy 2–4 tydzień w 1–4 cyklach</li> <li>• IVIG 0.4 g / kg / d x 5 dni lub 1 g kg / d x 1–2 dni</li> <li>• Anti-Rh(D) 50–75 μ / kg</li> <li>• Splenektomia</li> <li>• Rytuksymab 375 mg /m<sup>2</sup> tygodniowo x 4 tygodnie (niższa dawka może być skuteczna)</li> <li>• Eltrombopag 12.5–75 mg PO dziennie</li> <li>• Romiplostim 1–10 μg /kg podskórnie tygodniowo</li> </ul> <p>Terapia trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatiopryna 1–2 mg/ kg / d (maximum 150 mg dziennie)</li> <li>• Cyklosporyna 5 mg / kg / d x 6 dni, potem 2.5–3 mg kg/ d (zwiększana do uzyskania stężenia we krwi of 100–200 ng/ mL)1)</li> <li>• <u>Cyklofosfamid 1–2 mg kg /d PO lub 0.3–1 g m<sup>2</sup> i.v. co 2–4 tygodnie w 1–3 dawkach</u></li> <li>• Danazol 200 mg 2–4 razy dziennie</li> <li>• Dapson 75–100 mg dziennie</li> <li>• mykofenolan mofetylu 1000 mg dwa razy dziennie</li> <li>• winkrystyna 1–2 mg i.v. tygodniowo (całkowita dawka 6 mg)</li> </ul>
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, splenektomia</p> <p><u>Leczenie opornej ITP</u>: splenektomia, azatiopryna, winkrystyna/winblastyna, <u>cyklofosfamid, 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 omawianym wskazaniu. 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 15 listopada 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia.

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

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

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

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
Rekomendacje kliniczne	USA	American Society of Hematology, ASH 2011	ITP	Nie wymienia cyklofosfamidu
	międzynarodowa	Provan 2010	ITP	Cyklofosfamid – 2 linia leczenia
	międzynarodowa	International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012	ITP	Cyklofosfamid – 3 linia leczenia
	międzynarodowa	International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006	ITP	Cyklofosfamid w leczeniu opornej ITP

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

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

## 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, zostały objęte refundacją na mocy Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

**Tabela 5. Dane dotyczące finansowania cyklofosfamidu w ramach chemioterapii** (opracowanie własne na podstawie Załącznika C Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31))

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	bezpłatne

UCZ – urzędowa cena zbytu

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

W toku prac nad raportem otrzymano dane NFZ dotyczące finansowania cyklofosfamidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D69.3 - samoistna plamica małopłytkowa (znak pisma: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938) dotyczące liczby wniosków, liczby zgód oraz wartości leku.

**Tabela 6 Dane NFZ**

Rok	Substancja czynna	Kod rozpoznania ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda (PLN)
2013 (I półrocze)	cyclophosphamidum	D69.3	1	1	177,84

## 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

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

Tabela 7 Produkty lecznicze zawierające cyklofosfamid finansowane w innych krajach

CYCLOPHOSPHAMIDE	Country, source	Brand name	Dosage	Drug Benefit Price	Amount MOHLTC Pays	Inter-changeables	Limited Use	Therapeutic Notes		
	Canada - Ontario	Procytox	1000mg Inj Pd-Vial Pk	13.4436	<b>13.4436</b>	NO	NO	NO		
		Procytox	200mg Inj Pd-Vial Pk	5.7630	<b>5.7630</b>	NO	NO	NO		
		Procytox	25mg Tab	0.3520	<b>0.3520</b>	NO	NO	NO		
		Cytosan (Not a Benefit)	50mg Tab	N/A	<b>N/A</b>	YES	NO	NO		
		Procytox	50mg Tab	0.4740	<b>0.4740</b>	YES	NO	NO		
	Country, source	Brand name	Dosage	Price		Notes				
	New Zeland - PHARMAC	Cycloblastin	Tab 50 mg	\$25.71	per 50	Cycloblastin Tab 50 mg będzie wyłączony z listy 1 grudnia 2013				
		Procytox	Tab 50 mg	\$158.00	per 100					
		Endoxan	Inj 1 g vial - 1% DV Nov-11 to 2014	\$26.70	per 1					
Endoxan		Inj 2 g vial - 1% DV Nov-11 to 2014	\$56.90	per 1						
Country, source	Brand name	Dosage	Max qty units / Max amount	No. of repeats	DPMQ / DPMA	Max Safety Net	Max price to consumer	Formulary list		
Australia - PBS	Cycloblastin	50 mg tab, 50	50	2	\$31.50	\$32.63	\$36.10	General Schedule		
	Endoxan	1 g injection, 1 x 1 g vial	2800 mg	17	\$164.96	\$36.10	\$36.10	Chemotherapy Items for Public Hospital use		
	Endoxan	2 g injection, 1 x 2 g vial	2800 mg	17	\$164.96	\$36.10	\$36.10			
	Endoxan	500 mg injection, 1 x 500 mg vial	2800 mg	17	\$164.96	\$36.10	\$36.10			
	Endoxan	1 g injection, 1 x 1 g vial	2800 mg	17	\$207.65	\$36.10	\$36.10	Chemotherapy Items for Private Hospital/Private Clinic use		
	Endoxan	2 g injection, 1 x 2 g vial	2800 mg	17	\$207.66	\$36.10	\$36.10			
	Endoxan	500 mg injection, 1 x 500 mg vial	2800 mg	17	\$207.67	\$36.10	\$36.10			

Źródła: Australia receptariusz, Nowa Zelandia receptariusz, Canada Ontario receptariusz

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 31 października 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library. 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 określonym kodem ICD-10 D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa), 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 przedstawione zostaną wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz <http://www.controlled-trials.com> (data dostępu 18.11.2013 r.) w celu odnalezienie prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla cyklofosfamidu we wnioskowanej populacji. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania.

Tabela 8. Badania kliniczne

Lp.	Badanie	Status
1	Study of Higher Dose of Rituxan Versus Standard Doses of Rituxan With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone in Subjects With Chronic ITP	zakończony
2	A Trial to Treat Patients With ITP Who Do Not Achieve a Durable Response to Rituxan Alone	wycofany
3	Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Life Threatening Autoimmune Diseases	nieznany
4	Phase II Study of High-Dose Cyclophosphamide in Patients With Severe Autoimmune Hematologic Disease	zakończony
5	Treatment of Autoimmune Thrombocytopenia (AITP)	zakończony

(źródło: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com))

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 badań dotyczące stosowania cyklofosfamidu w ocenianych wskazaniach. Nie opublikowano wyników żadnego z badań.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### Zimmer 2004

Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 201 chorych z ITP, zdiagnozowanych w latach 1985 i 1994. W badaniu przeanalizowano wykorzystywane terapie, ich odsetek odpowiedzi, wskaźniki prognostyczne odpowiedzi i wyniku. Wszyscy pacjenci byli biali, a ich średni wiek wynosił  $41 \pm 17,8$  lat (zakres: 15-80 lat), ponad dwie trzecie ( $n = 142$ ) stanowiły kobiety. Okres obserwacji wahał się od 1,7 do 84 miesięcy.

U 62 pacjentów z drobnymi krwawieniami, ze średnią ( $\pm$  SD) liczbą płytek krwi  $88 \pm 23 \cdot 10^9 / l$ , nie był stosowane leczenie, a przewlekłą ITP rozpoznano u 59%. 139 pacjentów z krwawieniami w 71,2% przypadków, ze średnią liczbą płytek krwi  $20 \pm 13 \cdot 10^9 / l$ , otrzymało co najmniej jedno leczenie. Trzech chorych zmarło (1,5%).

Kortykosteroidy były wykorzystywane u 118 pacjentów, z początkową odpowiedzią u 82,2%, zaś długotrwała całkowita odpowiedź (CR) była obserwowana zaledwie u 22,9%. Dożylnie immunoglobuliny zastosowano u 26 pacjentów, początkową odpowiedź wykazało więcej niż 60%. Splenektomię przeprowadzono w grupie 55 pacjentów z początkową odpowiedzią 92,5% i długoterminową CR w 60%. Młody wiek i wcześniejsza odpowiedź na kortykosteroidy były istotnymi czynnikami prognostycznymi trwałej odpowiedzi

na splenektomię. Danazol zostało podany 37 pacjentom, z pozytywną odpowiedzią w 73% przypadków. U niektórych pacjentów z oporną ITP podano dodatkowo leki:

- alkaloidy vinca (n = 7) z jedną CR, dwiema PR i czterema niepowodzeniami;
- azatioprynę (n = 5) z jedną CR, jedną PR i trzema porażkami;
- cyklofosfamid (n = 3) z jedną CR i dwiema porażkami;
- VM 26 (n = 1) z jedną PR;
- chloraminofen (n = 1) z jedną PR
- kolchicynę (n = 1) z jedną PR.

Ponadto, jeden pacjent miał embolizację śledziony bez odpowiedzi na tą formę terapii.

#### George 2006

Przegląd dowodów naukowych w języku angielskim od 1966 do 2003 roku. Niekontrolowana seria przypadków wykazała, że kompletne odpowiedzi wykazało 20-40% pacjentów po kilku miesiącach leczenia przy zastosowaniu zarówno codziennej dawki cyklofosfamidu doustnie jak i przerywanej podaży dawek dożylnych około 1000 mg / m<sup>2</sup> powtarzanych w odstępach co 4 tygodnie. Jednakże opublikowane doświadczenia z cyklofosfamidem u pacjentów z ciężką oporną ITP są nieliczne.

**Tabela 9 Dane na podstawie publikacji George 2006**

Interwencja	Liczba płytek krwi przed leczeniem	Pacjenci	CR
	(x 10 <sup>3</sup> $\mu$ /L)	(n)	(%)
Splenektomia	poniżej 30	9	33
	poniżej 10	2	100
Azatiopryna	poniżej 30	53	19
	poniżej 10	16	25
Winkrystyna/winblastyna	poniżej 30	34	6
	poniżej 10	8	0
<b>Cyklofosfamid</b>	<b>poniżej 30</b>	<b>28</b>	<b>39</b>
	<b>poniżej 10</b>	<b>20</b>	<b>40</b>
<b>Cyklofosfamid w wysokich dawkach z przeszczepem autologicznym komórek macierzystych</b>	<b>poniżej 30</b>	<b>9</b>	<b>33</b>
	<b>poniżej 10</b>	<b>5</b>	<b>40</b>
Deksametazon w wysokich dawkach	poniżej 30	46	11
	poniżej 10	11	27

#### Reiner 1995 (włączone do przeglądu George 2006)

Leczenie dożylnie cyklofosfamidem w postaci impulsów było stosowane u 20 pacjentów z ciężką, oporną autoimmunologiczną ITP (AITP), którym wcześniej nie udało się osiągnąć trwałej remisji przy pomocy średnio 4,8 środków (zakres 2-8). Pacjenci otrzymywali od 1 do 4 dawek (średnia 2,0) z 1,0 do 1,5 g/m<sup>2</sup> dożylnie cyklofosfamidu. Czternastu pacjentów stanowiły kobiety, a sześć to mężczyźni. Pacjentów w wieku od 15 do 79 lat, ze średnią wieku 50 lat.

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

Z cech pacjenta, które można zbadać, czas trwania choroby był najsilniej związany z odpowiedzią na impuls cyklofosfamidu.

#### Pizzuto 1984 (włączone do przeglądu George 2006)



Badaniem objęto 934 pacjentów leczonych w dziesięciu różnych szpitalach. Wszyscy pacjenci w momencie badania byli w wieku powyżej 16 lat, w tym było 719 kobiet (77%), w wieku od 16 do 87 lat, oraz 215 mężczyzn (23%), w wieku od 20 do 65 lat. Początek ITP miał miejsce w wieku pomiędzy 10 i 87 lat, ale stwierdzano go głównie u pacjentów poniżej 40 lat (687 przypadków, 74%).

Leki immunosupresyjne stosowano u pacjentów z przewlekłą ITP, którzy nie osiągnęli długotrwałej remisji całkowitej (ang. *prolonged complete remission*, PCR) z użyciem kortykosteroidów lub splenektomii. Ocenie poddano tylko tych pacjentów, którzy otrzymywali cyklofosfamid lub azatioprynę przez minimum 6 tygodni w dziennej dawce od 1 do 2 mg / kg.

Dziewięćdziesiąt jeden pacjentów opornych na kortykosteroidy i splenektomię leczono z zastosowaniem cyklofosfamidu lub azatiopryny. Spośród nich, 21% osiągnęło PCR, zaś pozytywną reakcję uzyskano w 55%.

Tabela 10 Dane na podstawie publikacji Pizzuto 1984

Interwencja	Liczba przypadków	Długotrwała remisja całkowita	Remisja całkowita z nawrotem	Częściowa remisja	Korzystna odpowiedź	Niepowodzenie
Kortykosteroidy	818	262 (32%)	124 (15%)	146 (18%)	532 (65%)	286 (35%)
Splenektomia	399	259 (65%)	41 (10%)	25 (6%)	325 (81%)	74 (19%)
Splenektomia - suma	925	521 (56%)	-	-	-	-
<b>Cyklofosfamid</b>	<b>50</b>	<b>11 (22%)</b>	<b>6 (12%)</b>	<b>12 (24%)</b>	<b>29 (58%)</b>	<b>21 (42%)</b>
Azatiopryna	41	8 (19%)	4 (10%)	9 (22%)	21 (51%)	20 (49%)
Immunosupresanty (cyklofosfamid, azatiopryna) - suma	91	19 (21%)	-	-	-	-
Winkrystyna	19	-	2 (10,5%)	2 (10,5%)	4 (21%)	15 (79%)
Winblastyna	10	1 (10%)	2	3	6	4
Inne leczenie (winkrystyna, winblastyna) - suma	29	-	-	-	-	-
<b>OGÓŁEM (wszystkie interwencje)</b>	<b>925</b>	<b>541 (58%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Podstawowe powikłania obserwowane były w odniesieniu do stosowanych zabiegów. Liczba komplikacji zwiększała się wraz z zastosowaniem bardziej agresywnych środków terapeutycznych.

W grupie pacjentów otrzymujących azatioprynę lub cyklofosfamid (91 pacjentów) zaobserwowano leukopenię (27 pacjentów, 30%), infekcje (9 pacjentów, 10%) i kryzys krwotoczny (2 pacjentów, 2%). Tylko jeden pacjent, u którego zaobserwowano nowotwór (rak endometrium), otrzymywał leczenie cyklofosfamidem przez 22 tygodnie. W przypadku pozostałych komplikacji, publikacja nie rozstrzyga czy dotyczyły one azatiopryny czy cyklofosfamidu.

#### Tarantino 2012

W przeglądzie systematycznym Tarantino 2012, wyszukiwano w bazie medycznej PUBMED dowodów naukowych dotyczących ITP u dzieci opublikowanych w języku angielskim od 1995 roku. Włączane były jedynie badania, w których uczestniczyło 10 pacjentów lub więcej. Typ badań włączonych do przeglądu obejmował badania RCT, badania nierandomizowane z grupą kontrolną i serie przypadków bez grupy kontrolnej. Nie odnaleziono żadnego badania, w którym byłby stosowany cyklofosfamid.

### 6.1.2.1. 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 ( $\geq 1/100$  -  $\leq 1/1\ 000$  -  $<1/10\ 000$  -  $<1/000$ ), 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 immunosupresji.

Metabolit cyklofosfamid, akroleina, może wywołać zależne od dawki zapalenie pęcherza moczowego u do 68% pacjentów leczonych dużymi dawkami przed przeszczepem szpiku kostnego. To uszkodzenie pęcherza moczowego może być kłopotliwe z powodu nagłego początku krwawienia, które jest trudne do zatrzymania oraz rodzi ryzyko zwłóknienia pęcherza. Tym niekorzystnym efektem można zapobiec przez dodanie MESNA (odtrutki dla akroleiny, która tworzy z nią rozpuszczalny kompleks), gdy tylko zostanie osiągnięta dawka 600 mg/m<sup>2</sup>. Odpowiednie wsparcie płynami jest również istotne.

Cyklofosfamid ma działanie kardi toksyczne, 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 cyklofosfamid.

Inne działania niepożądane cyklofosfamid 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.

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

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid. [URPL, data dostępu 15.11.2013 r.]

#### Komunikaty European Medicines Agency (EMA)

Na stronie EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących cyklofosfamid. [EMA, data dostępu 15.11.2013 r.]

#### Komunikaty Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących cyklofosfamid. [FDA, data dostępu 15.11.2013 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

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: cyklofosfamidu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa).

#### Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową (łac. *purpura thrombocytopenica immunologica*, ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), lub chorobą Werlhofa, to schorzenie spowodowane przez wytwarzane bez uchwytnej przyczyny autoprzeciwciała przeciw płytkowe, skracające czas życia płytek krwi, co prowadzi do spadku ich liczby <150 000/ $\mu$ l. ITP mogą być klasyfikowane u dzieci i dorosłych, zwykle jednak chorują osoby w wieku 20-50 lat, częściej kobiety. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000. U około 5% dzieci z ITP może rozwinąć się przewlekła postać choroby z ciężką małopłytkowością i krwawieniami. ITP u dorosłych jest chorobą przewlekłą. Przez długi czas może przebiegać bezobjawowo. Cechuje się okresami remisji i skłonnością do nawrotów. Małopłytkowość może się utrzymywać przez wiele lat, nawet w okresach klinicznych remisji. U około 10% chorych ustępuje samoistnie. Chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek jest większa niż 30 000/ $\mu$ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, nie wymagają leczenia. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie farmakologiczne i chirurgiczne (usunięcie śledziony - splenektomia).

#### Alternatywne technologie medyczne

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

#### Skuteczność kliniczna

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

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

W przeglądzie George 2006 zawarto informację, iż kompletne odpowiedzi wykazało 20-40% pacjentów po kilku miesiącach leczenia przy zastosowaniu zarówno codziennej dawki cyklofosfamidu doustnie jak i przerywanej podaży dawek dożylnych około 1000 mg / m<sup>2</sup> powtarzanych w odstępach co 4 tygodnie.

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

impulsów z remisją od 1 do 4 lat. Z czterech pacjentów, którzy uzyskali PR, dwóch pozostało w częściowej remisji po 10 miesiącach do 4 lat, jeden miał nawrót po 18 miesiącach i po ponownym leczeniu pozostał w remisji po 6 miesiącach.

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

### 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/m<sup>2</sup>. 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, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Endoxan bądź innych zawierających substancję czynną cyklofosfamid.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

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

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

### Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

---

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

## 8. Piśmiennictwo

<b>ASH 2011</b>	Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr and Mark A. Crowthe, The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, Blood First Edition paper, February 16, 2011; DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
<b>Chojnowski 2009</b>	Krzysztof Chojnowski, Postępy w leczeniu przewlekłej małopłytkowości samoistnej (ITP) Romiplostym - nowa era leczenia ITP., Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 4, str. 851–858
<b>ChPL Endoxan</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ISTH 2006</b>	J. N. George, Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura, J Thromb Haemost 2006; 4: 1664–72.
<b>ISTH 2012</b>	S . Lakshmanan* and A. Cuker*, Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10: 1988–1998
<b>Pizzuto 1984</b>	Javier Pizzuto and Raul Ambriz, Therapeutic Experience on 934 Adults With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis, Blood, Vol 64, No 6 (December), 1 984: pp 1 1 79- 1 183
<b>Prescrire 2006</b>	Prescrire International December 1996 Volume 5 N° 26
<b>Provan 2010</b>	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.
<b>Reiner 1995</b>	Alex Reiner, Terry Gernsheimer, and Sherrill J. Slichter, Pulse Cyclophosphamide Therapy for Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura, Blood, Vol85, No 2 (January 15, 1995: pp 351-358
<b>Rodeghiero 2009</b>	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
<b>Stat 2013</b>	Mały Rocznik Statystyczny Polski 2013, Warszawa, rok LVI
<b>Szczeklik 2005</b>	Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005
<b>Tarantino 2007</b>	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
<b>Zawilska 2009</b>	Krystyna Zawilska, Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu, Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 4, str. 843–849
<b>Zimmer 2004</b>	J. Zimmer*, E. Andre`S, E. Noel, A. Koumariou, 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