



Opinia Rady Przejrzystości

nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: chlorambucyl oraz cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Badania dwóch ostatnich lat, w większości wykonane u kilkudziesięciu chorych, potwierdziły skuteczność cyklofosfamidu, stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem lub lenalidomidem, w leczeniu pierwotnej amyloidozy (typ AL).

Bardzo nieliczne badania, obejmujące małe grupy badanych lub opisy przypadków wskazują na możliwą skuteczność cyklofosfamidu i chlorambucilu w amyloidozie wtórnej (AA), np. w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Są to niezbyt drogie leki i stosowane są w leczeniu amyloidozy od wielu lat. Chlorambucil powinien być dostępny pacjentom za odpłatnością ryczałtową, a cyklofosfamid bezpłatnie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy 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.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **chlorambucilum** oraz **cyclophosphamidum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.



Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne chlorambucilum oraz cyclophosphamidum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
282	Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl. 5909990345618	233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl	Leczenie amyloidozy
311	cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż. 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Leczenie amyloidozy

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

Amyloidozą (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Amyloidozę dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Częstość występowania amyloidozy pierwotnej (AL) wynosi ~5/100 000. Rozpoczyna się zwykle po 40 r.ż.

Częstość amyloidozy wtórnej (AA) szacuje się na <1% przypadków przewlekłych chorób zapalnych, częściej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczykowym zapaleniu stawów (ŁZS) niż w innych układowych chorobach tkanki łącznej, a także w przebiegu np. choroby Leśniowskiego i Crohna oraz przewlekłych ropni. W Polsce częstość amyloidozy AA w przebiegu RZS wynosi 11-30%.

Rzadko występuje rodzinna postać amyloidozy, najczęściej związana z obecnością transtyretyny.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Chlorambucilum (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01 AA 02). Przypuszczalny mechanizm działania chlorambucylu polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etyleniomoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co w następstwie powoduje zaburzenia replikacji.

Cyclophosphamidum (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01 AA 01) 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. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA-białko. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Alternatywne technologie medyczne

Schematy leczenia amyloidozy AL zaproponowane w rekomendacji NCCN 2012: brotezonib ± deksametazon; brotezonib/melfalan/deksametazon; deksametazon/interferon-α; cyklofosfamid/talidomid/deksametazon; melfalan w wysokiej dawce + przeszczep komórek macierzystych; lenalidomid/deksametazon; melfalan doustnie/deksametazon; talidomid/deksametazon; opieka paliatywna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania na stronach PubMed, EmBase(OVID) oraz Cochrane odnaleziono 17 publikacji włączonych do niniejszego opracowania: 4 badania prospektywne, 1 retrospektywne badanie porównawcze, 8 retrospektywnych badań opisowych, 4 opisy przypadków (jedynie dowody dotyczące stosowania chlorambucylu w amyloidozie).

Większość publikacji dotyczyła zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu amyloidozy AL i AA. Jedno badanie 1/2 fazy oraz 2 badania 2 fazy terapii trójlekowej: cyklofosfamid+deksametazon+lenalidomid wykazały wysoki stopień odpowiedzi na leczenie u chorych.

Badanie bezpośrednio porównujące cyklofosfamid z etanerceptem: w grupie leczonej entraceptem nastąpiła większa poprawa mierzonych parametrów.

W 2 retrospektywnych badaniach opisowych zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi hematologicznej u odpowiednio 94% i 81% pacjentów, w tym odpowiedzi całkowitej u odpowiednio 71% i 42%, na zastosowanie terapii trójlekowej składającej się z: cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu (CyBorD, lub CVD).

Odnaleziono 1 badanie opisowe oraz 4 opisy przypadków dotyczące zastosowania chlorambucylu w terapii amyloidozy. Był on wykorzystywany głównie w terapii pacjentów z reumatoidalnymi zapaleniem stawów i pojawiającą się w jego przebiegu amyloidozą wtórną. Użycie chlorambucylu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia amyloidozy AL: Bird 2004 i NCCN 2012.

Rekomendacja NCCN 2012 została wydana przez National Comprehensive Cancer Network i dotyczy leczenia amyloidozy AL. Opracowanie powstało na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz opinii ekspertów. Trójlekowa terapia z wykorzystaniem cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia amyloidozy AL, przy czym jej zastosowanie powinno być każdorazowo indywidualnie rozważane na podstawie rodzaju oraz nasilenia występujących objawów klinicznych.

Rekomendacja Bird 2004 powstała na podstawie przeglądu publikacji oraz opinii ekspertów. Cyklofosfamid w leczeniu amyloidozy AL jest stosowany w monoterapii, jak również wchodzi w skład kilku schematów chemioterapii: VBMCP (winkrystyna, karmustyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon), ABCM (doksorubicyna, bleomycyna, cyklofosfamid, mitomycyna) i VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon). Efekty kliniczne leczenia w monoterapii pojawiają się u 20-30% pacjentów po 12 miesiącach leczenia. Odnaleziono dowody wskazujące na bezcelowość stosowania schematu chemioterapii VBMCP w leczeniu amyloidozy AL. Nie odnaleziono dowodów, na podstawie których można rekomendować stosowanie schematów ABCM i VMCP.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-20/2013, Stosowanie chlorambucilum oraz cyclophosphamidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.