



## Rekomendacja nr 13/2014

z dnia 20 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C47.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniach określonych kodem ICD-10: C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że chemioterapia z zastosowaniem temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego jest nieuzasadniona ze względu na brak dowodów naukowych oraz brak rekomendacji klinicznych i refundacyjnych potwierdzających skuteczność leku w tym wskazaniu.

Ponadto, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9 chemioterapia temozolomidem nie znajduje zastosowania.

#### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C47.9, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (AUN), określone kodem ICD-10: C47.9, tworzą zróżnicowaną grupę chorób nowotworowych powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe. Zalicza się do nich: złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumors*, MPNST), które powstają z gałęzi nerwów obwodowych bądź pochewek nerwów obwodowych. W przeszłości nowotwór ten był także opisywany jako złośliwy nerwiak osłonowy lub mięsak pochodzenia nerwowego.



Jest to nowotwór rzadki, występujący u 0,001% populacji całkowitej. Natomiast wśród chorych na mięsaki częstość występowania MPNST wynosi 5–10%. Nowotwory te powstają najczęściej *de novo* i występują u 2–29% chorych z rozpoznaną nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF1).

MPNST występują najczęściej w obrębie tułowia (50% przypadków) górnych i dolnych kończyn (30% chorych na MPNST), głowy i szyi (30% przypadków), wywodzące się z prymitywnych komórek neuroektodermy. Natomiast mięsak jest określany jako MPNST, gdy spełnia jedno z 3 poniższych kryteriów:

1. guz rozwija się w nerwie obwodowym;
2. guz rozwija się z osłonek nerwowych wcześniej istniejącego nowotworu łagodnego, najczęściej neurofibroma;
3. guz wykazuje zbiór histologicznych cech zróżnicowania komórek typu komórek Schwanna.

Rozwija się on zazwyczaj u osób dorosłych w wieku 20–50 lat, w głębiej położonych tkankach miękkich, pomiędzy anatomicznymi przedziałami, i typowo wykazuje łączność z głównymi pniami nerwowymi.

Postępowaniem z wyboru w leczeniu MPNST jest leczenie chirurgiczne. Radioterapia adjuwantowa jest rekomendowana jedynie w zaawansowanych miejscowo i dużych guzach, przy stwierdzeniu dodatnich marginesów (podaje się ją w skojarzeniu z brachyterapią do dawki całkowitej 60Gy), natomiast zastosowanie chemioterapii nie wiąże się z uzyskaniem większego odsetka przeżyć 5-letnich. Jest ona jednakże stosowana jako leczenie adjuwantowe w przypadku guzów mniejszych niż 5 cm, jak również u chorych z ryzykiem obecności przerzutów nowotworowych.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Temodal jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii;
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

Należy zauważyć, że ocenianie wskazanie jest wskazaniem wykraczającym poza Charakterystykę Produktu Leczniczego Temodal.

Temozolomid nie jest lekiem sierocym w Unii Europejskiej, posiada natomiast taki status w USA w leczeniu nawracającego glejaka złośliwego.

### Alternatywna technologia medyczna

Opinia ekspercka otrzymana [od](#) Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej wskazuje, iż stosowanie temozolomidu w analizowanym wskazaniu nie powinno być finansowane ze środków publicznych, a obecnie stosowaną, najskuteczniejszą oraz rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego jest postępowanie chirurgiczne, zaś udział innych metod (radioterapia i chemioterapia) jest marginalny. Konsultant Krajowy podkreślił również fakt, iż skuteczność ocenianej substancji czynnej została potwierdzona jedynie w odniesieniu do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki).

W świetle braku rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i AUN dokonano przeglądu literatury klinicznej, na podstawie którego stwierdzono, że w tym wskazaniu metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne.

Mając na uwadze powyższe, wskazanie bezpośredniego komparatora dla temozolomidu, podawanego w przypadku nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nie było możliwe.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej substancji czynnej temozolomid w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu według ICD-10: C47.9 (nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone).

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla temozolomidu we wnioskowanej populacji. W wyniku selekcji rekordów z bazy nie odnaleziono badań pierwotnych o statusie trwające/rekrutujące, które dotyczyły bezpośrednio ocenianego wskazania.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego Temodal, u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach. Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Podczas badań klinicznych dotyczących leczenia glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) i wymioty (36 %). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4 %. Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Dodatkowo odnaleziono komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu". Według informacji przedstawionych w komunikacie, toksyczny wpływ temozolomidu na wątrobę może wystąpić kilka lub więcej tygodni po rozpoczęciu leczenia lub po przerwaniu leczenia temozolomidem. Ponadto wskazano iż, należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia, a w przypadku nieprawidłowych wyników, należy ocenić ryzyko i korzyści dla danego pacjenta. Po każdym cyklu leczenia oraz u pacjentów stosujących lek w schemacie 42-dniowym, w połowie cyklu leczenia należy powtórzyć badania czynności wątroby, a także u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia. Komunikat powstał w oparciu o przegląd ciężkich, w tym zakończonych zgonem, przypadków hepatotoksyczności opisywanych u pacjentów przyjmujących temozolomid. Łącznie zidentyfikowano 44 przypadki uszkodzenia wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem. Przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem występowały średnio od 42 do 77 dnia od rozpoczęcia leczenia temozolomidem. Zgłoszono również przypadki toksycznego wpływu leku na wątrobę nieprowadzące do zgonu, o zmiennym czasie ujawnienia do 122 dni. Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających temozolomid przedstawiają informacje o hepatotoksyczności, ale nie obejmują one przypadków uszkodzenia komórek wątroby i niewydolności wątroby prowadzących do zgonu oraz szczególnych zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa temozolomidu jest aktualizowany o ryzyko uszkodzenia hepatocytów oraz wystąpienia niewydolności wątroby w całej Unii Europejskiej.

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

Temozolomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)”. Według aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach powyższego programu finansowanych jest 36 produktów leczniczych zawierających w swoim składzie substancję czynną temozolomid w opakowaniach o zróżnicowanych wielkościach dawek i zawartości opakowań, poziom odpłatności za oceniany lek we wspomnianym programie – bezpłatny dla pacjenta.

Dodatkowo temozolomid w przedmiotowym wskazaniu: nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone (C47.9) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 9 zgód na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie temozolomidem wyniosła w roku 2012 - 4 wnioski oraz w 2013 roku – 1 wniosek. Natomiast koszty leczenia wyniosły 82 913,39 PLN w 2012 roku, a w roku 2013 – 7 897,50 PLN.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wykonanego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego.

Jednakże należy wskazać, iż nie odnaleziono również jednoznacznych zaleceń niestosowania temozolomidu w ocenianym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C47.9, C25.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku

o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 19/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-42/2013. Temozolomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C47.9 nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone. Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.