



Opinia Rady Przejrzystości

nr 181/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.

w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających temozolomid, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13121-32/JOR/12

Rada rekomenduje objęcie refundacją leku przy danych klinicznych odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leków zawierających temozolomid, stosowanych u dzieci w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego w zakresie wskazań ICD-10 C.71.0-C71.9 oraz C72.0-C72.3.

W odniesieniu do innych guzów litych Rada nie znalazła przekonujących dowodów, uzasadniających objęcie refundacją leków zawierających temozolomid, z urzędu. Rada sugeruje finansowanie leków zawierających temozolomid w tych rozpoznaniach w ramach chemioterapii niestandardowej, po wykorzystaniu innych dostępnych opcji terapeutycznych.

Uzasadnienie

Zastosowanie temozolomidu w nowotworach złośliwych ośrodkowego układu nerwowego u dzieci posiada uzasadnienie w badaniach klinicznych oraz zaleceniach towarzystw naukowych. Nie ma natomiast danych potwierdzających efektywność tych leków w odniesieniu do innych guzów litych.

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych 24 produktów leczniczych zawierających temozolomid. Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy „innych leków alkilujących”. Produkty lecznicze zawierające temozolomid są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym oraz w leczeniu dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu. Leki zawierające temozolomid są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie guzów mózgu”.

Produkty lecznicze stanowiące przedmiot opinii wyszczególniono w tabeli poniżej. Wszystkie wymienione produkty są obecnie refundowane w ramach wyżej wspomnianego programu lekowego.

Lp.	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
1	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158
2	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172
3	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196
4	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219
5	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233
6	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999



Lp.	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
7	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967
8	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974
9	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981
10	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998
11	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000
12	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017
13	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082
14	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105
15	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136
16	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150
17	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174
18	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198
19	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701
20	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725
21	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749
22	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763
23	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787
24	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057

W przedmiotowym zleceniu określono następujące pozarejestacyjne wskazania do stosowania temozolomidu u dzieci do 18 roku życia:

- Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego do stosowania w pierwszej linii oraz leczeniu progresji lub wznowy w skojarzeniu z innymi cytostatykami lub w monoterapii:
 - ICD-10: C71.6 – *medulloblastoma* (rdzeniak zarodkowy);
 - ICD-10: C71.0, C71.1, C71.2, C71.3, C71.4, C71.8, C71.9 – nadnamiotowy prymitywny nowotwór neuroektodermalny PNET;
 - ICD-10: C71.5, C71.6 – szyszyniak zarodkowy (*pinealoblastoma*);
 - ICD-10: C71.0-C71.9, C72.0, C72.1 – *ependymoma* WHO GII (wyściółczak) *ependymoma anaplasticum* WHO GIII (wyściółczak anaplastyczny);
 - ICD-10: C71.0-C71.9, C72.0, C72.1 – *ependymoblastoma* (wyściółczak zarodkowy);
 - ICD-10: C71.0-C71.9, C72.0, C72.1 – *astroblastoma* (gwiazdziak zarodkowy);
 - ICD-10: C71.0-C71.9, C72.0, C72.1, C72.3 – glejaki o wysokim stopniu złośliwości (*oligodendroglioma anaplasticum* – skąpodrzewiak anaplastyczny, *oligoastrocytoma anaplasticum* – skąpodrzewiakogwiazdziak anaplastyczny);
 - ICD-10: D33.0, D33.1, D33.2, D33.4, D33.7, D33.9, D43.0-D43.9 – glejaki o niskim stopniu złośliwości w przypadku guzów nieoperacyjnych lub wznowy;
 - ICD-10: D43.0-D43.9, C71.0-C71.9 – guzy obszaru środkowego bez weryfikacji patomorfologicznej;
 - ICD-10: C71.1, D43.1 – guzy pnia mózgu bez weryfikacji patomorfologicznej;
 - ICD-10: C71.5, C71.6 – guzy pierwotnych komórek rozrodczych (czysta postać *germinoma*, nowotwory niegerminalne: rak zarodkowy, guz pęcherzyka żółtkowego, rak kosmówkowy, potworniak niedojrzały i guzy mieszane);
 - ICD-10: C71.0-C71.9, C72.0, C72.1, C72.8, C72.9 – inne rzadko występujące nowotwory złośliwe ośrodkowego układu nerwowego (atypical teratoid/rhbdoid tumor – atypowy guz teratoidny/rabdoidny, *carcinoma plexus chorioidei* – rak splotu naczyńwłokowego).
- Inne guzy lite u dzieci – temozolomid stosowany w leczeniu progresji lub wznowy w skojarzeniu z innymi cytostatykami lub w monoterapii:
 - ICD-10: C38.2, C47.0, C47.1, C47.3, C47.4, C47.6, C47.8, C47.9, C48.0, C48.1, C48.8, C74.1, C74.9 – *neuroblastoma* (nerwiak zarodkowy) i jego odmiany;
 - ICD-10: C40.0-C40.9, C41.0-C41.9 – mięsak Ewinga;
 - ICD-10: C40.0-C40.9, C41.0-C41.9 – *osteosarcoma* (mięsak kościopochodny);
 - ICD-10: C38.1, C38.3, C38.4, C45.0-C45.9, C48.0, C48.8, C49.0-C49.9, C63.0, C66, C67.0-C67.9, C68.0-C68.9, C69.6 – mięsaki tkanek miękkich (*rhabdomyosarcoma* oraz nie-RMS);
 - ICD-10: C22.0, C22.1, C22.3, C22.4, C22.7, C22.9 – nowotwory złośliwe wątroby (*hepatoblastoma* – wątrobiak zarodkowy, *hepatocarcinoma* – rak wątrobowokomórkowy);

- ICD-10: C64 – guz Wilmsa (*nephroblastoma* – nerczak zarodkowy);
- ICD-10: C69.2 – *retinoblastoma* (siatkówczak);
- ICD-10: C38.0, C65, C74.0, C76.0-C76.8, C97 – inne rzadko występujące złośliwe guzy lite.

Temozolomid w powyższych wskazaniach miałby zostać objęty refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, w ramach części C Wykazu leków refundowanych („Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”).

Problem zdrowotny

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Guzy OUN stanowią drugą co do częstości występowania grupę nowotworów (po białaczkach) i około 23% wszystkich nowotworów u dzieci do 14 r.ż. (29 przypadków na 1 mln). Nowotwory OUN stanowią pierwszą pod względem częstości przyczynę zgonu dzieci z powodu nowotworu, a odległe skutki choroby i leczenia tych nowotworów są najcięższe. Podstawową metodą leczenia guzów mózgu jest leczenie chirurgiczne, istotną rolę odgrywa również radioterapia. Chemioterapia w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie, m.in. w związku z niską chemiowrażliwością pierwotną (z wyjątkiem zarodczaków, PNET, chłoniaków i skąpodrzewiaków anaplastycznych) i obecnością bariery krew-mózg. U dzieci do lat trzech chemioterapia stosowana jest jako leczenie uzupełniające po leczeniu operacyjnym zamiast radioterapii.

Eksperti kliniczni oceniają liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia temozolomidem na kilka do kilkunastu lub kilkudziesięciu dzieci rocznie na każdą z kategorii określonych w zleceniu MZ (co w przybliżeniu łącznie dawałoby roczną liczbę ok. 100-200 chorych z guzami OUN określonymi w zleceniu MZ).

Inne guzy lite u dzieci

Guzy lite stanowią ok. 50% nowotworów u dzieci. Nowotwory te tworzą wczesnie przerzuty, co sprawia, że chorzy kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub napromienienia ogniska pierwotnego, a następnie chemioterapii. W ich etiologii wskazuje się na zaburzenie dojrzewania tkanek płodowych, wymieniając wśród przyczyn: zespoły dziedziczne, zaburzenia chromosomalne, przebytą radioterapię, niedobory odporności oraz immunosupresję. Wyleczenie uzyskuje się u 70-80% dzieci z rozpoznaniem nowotworem; stałą poprawę przeżywalności notuje się od wprowadzenia kompleksowej terapii z podawaniem cytostatyków, radioterapią i leczeniem chirurgicznym.

Eksperti kliniczni oceniają liczebność pacjentów pediatrycznych z guzami litymi kwalifikujących się do leczenia temozolomidem na kilkoro do maksymalnie 50 dzieci rocznie na każdą z kategorii określonych w zleceniu MZ (co w przybliżeniu łącznie dawałoby roczną liczbę ok. 100 chorych z innymi guzami litymi określonymi w zleceniu MZ).

Alternatywne technologie medyczne

Nowotwory OUN

Do innych cytostatyków, wymienianych jako zalecane i najczęściej stosowane w leczeniu guzów mózgu, należą pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna), środki alkilujące (cyklofosfamid, ifosfamid), prekarbazyna, pochodne epipodofilotoksyny (etopozyd) i związki platyny (cisplatyna i karboplatyna). Wymieniane w piśmiennictwie pochodne nitrozomocznika ani prokarbazyna nie znajdują się obecnie w wykazie leków refundowanych (prawdopodobnie są finansowane w trybie importu docelowego). Pozostałe z w/w substancji czynnych są finansowane w nowotworach OUN, podobnie jak wchodząca w skład schematu PCV winkrystyna, w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii.

Inne guzy lite u dzieci

Do chemioterapeutyków, wymienianych jako zalecane i najczęściej stosowane w leczeniu guzów litych u dzieci należą przede wszystkim: cyklofosfamid, winkrystyna, etopozyd, karboplatyna i doksorubicyna.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Radzie przedstawiono wyniki niesystematycznego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej i informacji o standardach leczenia pacjentów z przedmiotowymi rozpoznaniem z innego typu literatury medycznej oraz opinie ekspertów klinicznych w sprawie zasadności stosowania temozolomidu w opiniowanych wskazaniach. W opracowaniu Agencji podkreślono ograniczenia przeprowadzonego przeglądu - odnaleziono nieliczne wytyczne, w większości odnoszące się do leczenia pacjentów z nowotworami OUN, bez precyzyjnego określenia wieku pacjentów (nie zawsze określono, czy zalecane postępowanie można wdrożyć zarówno u dorosłych, jak i u dzieci). Otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych.

Nowotwory OUN

W ramach przeprowadzonego przeglądu wytycznych i innej literatury medycznej odnaleziono informacje wskazujące na:

- stosowanie temozolomidu u pacjentów z glejakami o wysokim stopniu złośliwości (w tym w ze skąpodrzewiakami anaplastycznym i skąpodrzewiakogwiaździakiem anaplastycznym; obok innych opcji terapii, w szczególności schematu PCV, w leczeniu nawrotów i ratunkowym), wyściółczaków (schematy chemioterapii jak w gwiaździakach) i raka splotu naczyniówkowego (w wybranych przypadkach – wg zasad stosowanych w glejakach);
- możliwość zastosowania chemioterapii (bez odniesienia do stosowania temozolomidu) u pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym (w zaleceniach wymieniono inne substancje czynne aktywne w tym wskazaniu), nadnamiotowym prymitywnym nowotworem neuroektodermalnym (leczenie podobne, jak w rdzeniaku zarodkowym), szyszyniakiem zarodkowym, glejakami o niskim stopniu złośliwości (w glejaku naciekającym GII zalecany jest schemat PCV lub monoterapia karmustyną lub lomustyną), guzami z pierwotnych komórek rozrodczych (w przypadku nierozrodczaków, guzów mieszanych i rozrodczaków z udokumentowanym rozsiewem – schematy z udziałem związków platyny) oraz atypowym guzem teratoidnym/rabdoidnym;
- nie odnaleziono zaleceń dotyczących stosowania chemioterapii (w tym temozolomidu) w guzach pnia mózgu bez weryfikacji patomorfologicznej;
- nie odnaleziono rekomendacji klinicznych specyficznych dla gwiaździaka zarodkowego i wyściółczaka zarodkowego oraz jednostki chorobowej określonej jako „guzy obszaru środkowego bez weryfikacji patomorfologicznej”; z opinii jednego z ekspertów klinicznych (patrz niżej) wynika, że w leczeniu gwiaździaka zarodkowego i wyściółczaka zarodkowego można kierować się ogólnymi zaleceniami postępowania w gwiaździakach i wyściółczakach (wg drugiego z ekspertów brak danych w zakresie stosowania temozolomidu w tych wskazaniach);
- nie odnaleziono zaleceń „negatywnych”, tj. jednoznacznych zaleceń niestosowania temozolomidu w którymkolwiek z przedmiotowych wskazań.

Eksperci kliniczni byli zgodni co do stosowania temozolomidu u pacjentów z rozpoznaniem rdzeniaka zarodkowego (we wznowie i terapii ratującej), nadnamiotowego PNET (we wznowie i terapii ratującej), wyściółczaka GII i GIII (wznowa/oporność i terapia ratująca), glejaka o wysokim stopniu złośliwości, glejaka o niskim stopniu złośliwości (wyniki badań są obiecujące, ale zaleca się stosowanie z ostrożnością, ze względu na toksyczność), guza obszaru środkowego bez weryfikacji patomorfologicznej (leczenie I linii, zgodnie z protokołem opracowanym przez Centrum Zdrowia Dziecka) oraz innych rzadko występujących nowotworów złośliwych OUN – atypowego guza teratoidnego/rabdoidnego i raka splotu naczyniówkowego (wg indywidualnych wskazań, terapia ratująca). Ponadto w opinii jednego z ekspertów temozolomid jest również stosowany u pacjentów z szyszyniakiem zarodkowym (jako terapia ratująca – pojedyncze opisy), wyściółczakiem zarodkowym (wznowa/oporność), gwiaździakiem zarodkowym (wznowa/oporność) i guzami z pierwotnych komórek rozrodczych (II linia, terapia ratująca); drugi ekspert wskazał na brak danych w tym zakresie.

Inne guzy lite u dzieci

W ramach przeprowadzonego przeglądu wytycznych i innych dostępnych publikacji medycznych odnaleziono informacje wskazujące, że:

- temozolomid jest dobrze tolerowany u dzieci z nawracającymi guzami litymi (bad. I fazy) i powinien przejść badania fazy II u dzieci i młodzieży;

- doustnie podawany temozolomid był dobrze tolerowany przez dzieci z opornymi na leczenie lub nawracającymi guzami litymi i wykazywał aktywność w leczeniu nerwiaka zarodkowego (*neuroblastoma*) i nowotworów OUN opornych na standardową chemioterapię;
- temozolomid jest stosowany z irinotekaniem lub topotekaniem u pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka; obok innych opcji terapii (topotekan, winkrystyna i doksorubicyna), na podstawie opublikowanych informacji z badań klinicznych;
- w mięsaku Ewinga możliwe jest stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z irinotekaniem w nawracających stadiach choroby;
- nieliczne źródła wskazują na wdrażanie „terapii eksperymentalnych” w leczeniu omawianych rzadkich nowotworów;
- nie odnaleziono zaleceń „negatywnych”, tj. jednoznacznych zaleceń niestosowania temozolomidu w którymkolwiek z przedmiotowych wskazań.

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie przede wszystkim standardowej chemioterapii. Temozolomid wymieniono w nielicznych dokumentach wyłącznie w odniesieniu do leczenia nerwiaka zarodkowego, mięsaka Ewinga oraz mięsaków tkanek miękkich.

Eksperti kliniczni byli zgodni co do stosowania temozolomidu u pacjentów z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego, mięsaka Ewinga, mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) i mięsaków tkanek miękkich. Jako uzasadnienie wskazywano, że temozolomid jest „terapią ratującą”. W odniesieniu do nowotworów złośliwych wątroby ten argument za stosowaniem temozolomidu podał jeden z ekspertów. We wskazaniu guz Wilmsa i *retinoblastoma* – eksperci nie przedstawili informacji. W odniesieniu do wskazania „inne rzadko występujące złośliwe guzy lite” jeden z ekspertów wskazał iż w publikacjach brak jest doświadczeń u dzieci, drugi pozostawia do indywidualnych decyzji. Obaj eksperci wskazują, iż w każdym ze wskazań populacja jest niewielka (kilka osób, maksymalnie 50 przypadków rocznie).

Dodatkowe uwagi

W opracowaniu przygotowanym przez Agencję zaznaczono, że zakres niektórych z przedmiotowych wskazań wchodzi częściowo w zakres wskazań zarejestrowanych temozolomidu (które nie mogą być objęte refundacją na podst. art. 40 ustawy o refundacji). Na podstawie opinii ekspertów załączonych do opracowania można stwierdzić, że weryfikacji w tym zakresie mogą wymagać wskazania dotyczące rozpoznania: glejaki o wysokim stopniu złośliwości (skąpodrzewiak anaplastyczny, skąpodrzewiakogwiaździak anaplastyczny), glejaki o niskim stopniu złośliwości w przypadku guzów nieoperacyjnych lub wznowy, szyszyniak zarodkowy, wyściółczak zarodkowy i gwiaździak zarodkowy.

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

[Redacted signature area]

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych: Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości nr AOTM-RK-4042-25/JL/2012 "Temozolomid we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego", sierpień 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. opracowaniu: opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu Rady Przejrzystości w dniu 13 sierpnia 2012.