



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-431-42/2013

Warszawa, 16 stycznia 2014 r.

Zastosowane skróty:

Agencja / AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ	– <i>Agency For Healthcare Research And Quality</i>
ASCO	– <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUN	– autonomicznym układzie nerwowym
AWMSG	– <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	– <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	– (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) zdefiniowana dawka dzienna
EMA	– ang. <i>epithelial membrane antygen</i> - antygen błonowy nabłonka
EMA	– ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
EMPNST	– ang. <i>epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour</i> - typ nabłonkowy złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych
ESMO	– <i>European Society For Medical Oncology</i>
FDA	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	– <i>Haute Autorité De Santé</i>
ICD-10 -	– ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	– badania immunohistochemiczne
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MPNST	– ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumors</i> – złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych
MTIC	– monometylo-triazenoimidazolo-karboksamid, aktywny metabolit temozolomidu
NBL	– łac. <i>neuroblastoma</i> – nerwiak zarodkowy
NCCN	– <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	– <i>National Cancer Institute</i>
NF1	– nerwiakowłókniakowatość typu 1
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NZGG	– <i>New Zealand Guidelines Group</i>
PBAC	– <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PTAC	– <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTO	– Polskie Towarzystwo Onkologii
PUO	– Polska Unia Onkologii
RK	– Rada Konsultacyjna
RP	– Rada Przejrzystości
SIGN	– <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
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. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	13
2.3.1. Interwencja	13
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	14
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.	15
2.3.2. Komparatory	16
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	16
3. Opinie ekspertów.....	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1. Rekomendacje kliniczne	18
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
4.3. Podsumowanie rekomendacji	18
5. Finansowanie ze środków publicznych	19
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	20
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	21
6.1. Analiza kliniczna.....	21
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	21
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	22
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	23
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	23
6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	23
7. Podsumowanie	25
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	25
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	25
8. Piśmiennictwo.....	29
9. Załączniki.....	30

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013 znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Temozolomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone

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, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

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:

temozolomid

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

rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10:

C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

- **Temodal:** Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania;
 - **Temomedac:** medac; Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg, Niemcy;
 - **Temozolomide Hexal:** HEXAL AG; Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy;
 - **Temozolomide Hospira:** Hospira UK Ltd; Queensway Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania;
 - **Temozolomide Sandoz:** Sandoz Pharmaceuticals GmbH; Raiffeisenstraße 11, 83607 Holzkirchen, Niemcy;
 - **Temozolomide SUN:** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp, Holandia;
 - **Temozolomide Teva:** Teva Pharma B.V.; Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia
-

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone

Tryb zlecenia: 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.).

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 listopada 2013 r. W toku prowadzonej korespondencji Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na dzień **31.01.2014 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w pismach MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., oraz piśmie znak: MZ-PLA-460-19199-49/DJ/13 w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Temodal (temozolomid) wskazany jest 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.

Stosowanie temozolomidu w leczeniu chorych na nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone (ICD-10 C47.9) poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Temodal, wskazanie to jest więc zastosowaniem **off-label**.

Tabela 1. Zestawienie rozpoznań objętych zleceniem MZ i wskazań rejestracyjnych temozolomidu

Rozpoznanie wg ICD-10	Wskazanie, w którym lek został dopuszczony do obrotu
glejak wielopostaciowy	dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym <u>glejakiem wielopostaciowym</u> w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii.
glejakiem złośliwym	dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z <u>glejakiem złośliwym</u> , jak glejak wielopostaciowy lub <u>gwiaździak anaplastyczny</u> , wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.
gwiaździak anaplastyczny	dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub <u>gwiaździak anaplastyczny</u> , wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.
C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone	Wskazanie wykraczające poza Charakterystykę Produktu Leczniczego (off-label)

Źródło: korespondencja MZ, SRK ICD 2010.

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja analizowanego problemu zdrowotnego została opracowana na podstawie publikacji, autorstwa dr n. med. T. Świtaja, zamieszczoną na platformie naukowej dotyczącej nowotworów złośliwych, Krajowego Rejestru Nowotworów. W problemie zdrowotnym opisano wymienione w powyższej publikacji przykłady

nowotworów złośliwych, powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe, w tym również te, które zostały sklasyfikowane pod innego kody ICD-10, niżeli C47.9. W przebiegu dalszej analizy skupiono się jedynie na tych wskazaniach, dla których nie określono odrębnych kodów ICD-10.

Klasyfikacja

Kod ICD-10: C47.9 określa nieokreślone nowotwory złośliwe, zlokalizowane w nerwach obwodowych i autonomicznym układzie nerwowym (AUN). Należy zauważyć, iż nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i AUN tworzą zróżnicowaną grupę chorób nowotworowych, powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe. Ze względu na strukturę obwodowego i autonomicznego układu nerwowego, w której rozwija się nowotwór, wyróżnia się:

- 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 osłony lub mięsak pochodzenia nerwowego;
- nowotwory złośliwe powstałe w zwojach nerwów współczulnych i przywspółczulnych;
 - ✓ guzy chromochłonne, zlokalizowane w rdzeniu nadnerczyc(łac. *phaeochromocytoma*, barwiak chromochłonny). Zgodnie z definicją:są to guzy rozwijające się z komórek chromochłonnych, zlokalizowany najczęściej w nadnerczach, którego objawy wiążą się z nadmiernym wytwarzaniem i uwalnianiem katecholamin;
 - ✓ nerwiak przyzwojowy (przyzwojak), położony poza nadnerczami;
- nerwiak zarodkowy współczulny (łac. *neuroblastoma*, NBL), zlokalizowany w zwojach nerwowych układu współczulnego, rozwija się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego.

Źródło: Świtaj 2013, Januszewicz 2006

Epidemiologia

MPNST

MPNST należy do nowotworów rzadkich i występuje u 0,001% populacji całkowitej. Natomiast wśród chorych na mięsaki częstość występowania MPNST wynosi 5–10%. Powstają one najczęściej *de novo* i występują u 2–29% chorych z rozpoznąną nerwiakowłókninowością typu 1 (NF1). NF1 występuje u połowych chorych na MPNST. Natomiast rzadziej pojawia się u pacjentów w wyniku progresji nerwiakomięsaka (*schwannoma malignum*).

Typ nabłonkowy złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (ang. *epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour*, EMPNST), zwany inaczej *epithelioid schwannoma malignum*, stanowi mniej niż 5% wszystkich guzów z grupy MPNST.

Źródło: Ziółkowska 2007, Woźniacki 2009

Guz chromochłonny i nerwiak przyzwojowy

Zgodnie z danymi z USA częstość występowania guza chromochłonnego to 0,95 przypadku na milion pacjentów w ciągu roku. Inne źródła oceniają zapadalność na 2 nowe przypadki na 1 mln osób na rok. Natomiast wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym częstość tego schorzenia nie przekracza 1% i mieści się w zakresie 0,1–0,6%.

Źródło: Januszewicz 2006

Nerwiak zarodkowy współczulny

Jest to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego (7–10%). Stanowi 30–50% wszystkich guzów występujących u noworodków. Rocznie stwierdza się 6–11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0–15 lat, 50% guzów występuje przed 2. r.ż., a 90% przed 5. r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie 60–70 nowych zachorowań.

Źródło: Balwierz 2008

Etiologia i patogeneza

MPNST

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (MPNST) najczęściej występują w obrębie łowia (50% przypadków) górnych i dolnych kończyn (30% chorych na MPNST), głowy i szyi (30% przypadków), wywodzące się z prymitywnych komórek neuroektodermi.

Źródło: Ziółkowska 2007, Woźniacki 2009, Gryglicka 2012

Miesak jest określany jako MPNST, gdy spełnia jedno z 3 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.

Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych zazwyczaj rozwija się u osób dorosłych w wieku 20–50 lat, w głębiej położonych tkankach miękkich, pomiędzy anatomicznymi przedziałami, i typowo wykazuje łączność z głównymi pniami nerwowymi. Jak większość mięsaków, szerzą się drogą krwionośną.

Źródło: Gryglicka 2012, Ziółkowska 2007

Guz chromochłonny i nerwiak przyzwojowy

Guz chromochłonny jest nowotworem zbudowanym z komórek chromochłonnych syntetyzujących i uwalniających katecholaminy, a niekiedy również inne substancje (takie jak: neuropeptyd Y, parathormon, endotelina, wazoaktywny peptyd jelitowy, chromogranina A, hormon adrenokortykotropowy, przedsionkowy peptyd natriuretyczny, somatostatyna, erytropoetyna, interleukina 6 i inne). Około 85% z guzów chromochłonnych rozwija się w obrębie rdzenia nadnerczy, zaś pozostałe w pozanadnerczowych ciążkach przyzwojowych (tzw. przyzwojaki chromochłonne, paraganglioma).

Nerwiaki przyzwojowe, czyli przyzwojaki, to według Światowej Organizacji Zdrowia guzy wywodzące się z ciążek przyzwojowych rozmieszczonych wzdłuż przywspółczulnych nerwów głowy, szyi i śródpiersia, wzdłuż pnia współczulnego przed- i przykręgosłupowo, poza zwykłą lokalizacją zwojów współczulnych i przywspółczulnych oraz wzdłuż współczulnych włókien nerwowych zaopatrujących miednicę i przestrzeń pozaotrzewnową. Katecholaminy wydziela ok. 5% przyzwojaków zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi oraz 50% guzów zlokalizowanych w obrębie jamy brzusznej. Jeżeli przyzwojaki nie wykazują reakcji chromafinowej i są nieczynne hormonalnie, to określa się je mianem przyzwojaków chromoopornych, czyli niechromochłonnych.

Źródło: Januszewicz 2006

Nerwiak zarodkowy współczulny

Nerwiak zarodkowy współczulny może się rozwijać wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu nerwowego autonomicznego. Najczęściej ognisko pierwotne jest umiejscowione w: okolicy zaotrzewnowej jamy brzusznej (60–80%), tylnym śródpiersiu (15%), szyi (2–5%), miednicy (2–5%). U 90% pacjentów stwierdza się zwiększone stężenie metabolitów katecholamin w moczu, a 60–70% przypadków rozpoznaje się w IV stopniu zaawansowania. Przyczyna choroby jest nieznana. Nowotwór ten nie występuje częściej u dzieci z wadami wrodzonymi, zespołami niedoborów immunologicznych i zaburzeniami chromosomalnymi. Może mu towarzyszyć: nerwiakowłókniakowatość (*neurofibromatosis*), choroba Hirschsprunga, heterochromia, uszkodzenie płodu przez hydantoinę lub alkohol.

Źródło: Balwierz 2008

Obraz kliniczny

MPNST

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych przez długi czas nie dają żadnych charakterystycznych objawów. Początkowe dolegliwości, takie jak ogólne osłabienie, parestezje, obrzęk i zaczerwienienie skóry oraz ból z przeculicą są mało specyficzne, dopiero z czasem dochodzi do uszkodzenia rdzenia kręgowego, co powoduje niedowład, ataksję, zaburzenia czynności zwieraczy.

Źródło: Ziółkowska 2007

Guz chromochłonny i nerwiak przyzwojowy

Objawy powyższych guzów wiążą się ze wzmożonym uwalnianiem przez niego katecholamin. Zazwyczaj występują one napadowo. Wyróżnia się następujące czynniki wyzwalające te objawy: wysiłek fizyczny, ucisk jamy brzusznej, obfity posiłek, niektóre leki (m.in. efedryna, fenylefryna, ACTH, fenotiazyna, amfetamina,

glukagon, metoklopramid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), sytuacje stresowe, znieczulenie. Może on jednak przebiegać również bezobjawowo. Do najczęstszych objawów zalicza się: nadciśnienie tętnicze (utrwalone oraz napadowe), ból głowy, nadmierne pocenie się, uczucie kołatania serca, bledność skóry, drżenie mięśniowe, uczucie niepokoju oraz hipotonię ortostatyczną

Źródło: Januszewicz 2006

Nerwiak zarodkowy współczulny

Nerwiak zarodkowy współczulny objawia się następującymi nietypowymi objawami: sennością, brakiem łaknienia, bólami brzucha, blednością, osłabieniem i drażliwością. Objawy wiążą się z umiejscowieniem guza pierwotnego, a także nadmiernym wydzielaniem katecholamin (np.: napadowe pocenie i zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, kołatanie serca, nadciśnienie), czy wydzielaniem jelitowego hormonu wazoaktywnego (wodnista biegunka, bóle brzucha i hipokaliemia).

Źródło: Balwierz 2008

Diagnostyka

MPNST

W celu diagnostyki patomorfologicznej MPNST wykonuje się następujące badania immunohistochemiczne (IHC): S-100, Leu-7, EMA, Vimentyna, HMB-45, cytokeratyna.

Źródło: Woźniacki 2009

Guz chromochłonny i nerwiak przyzwojowy

W diagnostyce stosuje się głównie testy biochemiczne, pozwalające na wykazanie nadmiernego wytwarzania przez guz katecholamin i/lub ich metabolitów. Wykonuje się badanie: określające zawartość w całodobowej zbiorce moczu katecholaminem, frakcjonowanych i całkowitych metoksykatecholamin oraz kwasu wanilinomigdałowy, jak również stężenia katecholamin i wolnych metoksykatecholamin w osoczu.

Uważa się, że najbardziej przydatną w diagnostyce guza chromochłonnego jest oznaczenie metoksykatecholamin w osoczu. W celu potwierdzenia diagnozy guza chromochłonnego na podstawie wyników badań biochemicznych stosuje się również diagnostykę obrazową, mającą na celu określenie lokalizacji guza. Stosuje się tutaj: ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną znakowaną jodem ^{131}I MIBG, z ^{123}I MIBG, z ^{111}In oktrottydem, pozytronowa tomografia emisyjna z ^{18}F DOPA, z ^{18}F dopaminą lub ^{11}C hydroksytryptofanem.

Źródło: Januszewicz 2006

Nerwiak zarodkowy współczulny

Nerwiaka zarodkowego współczulnego rozpoznaje się na podstawie:

- jednoznacznego wyniku badania histopatologicznego tkanki guza w mikroskopie świetlnym (z lub bez: badań immunohistologicznych, mikroskopii elektronowej, zwiększonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w surowicy lub w moczu);
- stwierdzenia w szpiku kostnym komórek nowotworowych, jednoznacznie wskazujących na charakterystykę guza (np. syncytia lub skupiska komórek z pozytywnym badaniem immunohistochemicznym), z równoczesnym stwierdzeniem zwiększonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w surowicy lub w moczu;
- zwiększonego stężenia katecholamin, wspartego dodatnim wynikiem scyntyografii z użyciem MIBG, wykonanej po 14. dniu życia noworodka w przypadku bezobjawowego, izolowanego guza nadnercza, stwierdzonego prenatalnie lub u niemowlęcia przed ukończeniem 90. dnia życia; nie jest wymagane badanie szpiku kostnego.

Źródło: Balwierz 2008

Leczenie i cele leczenia

MPNST

Postępowaniem z wyboru w przypadku 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.

Źródło: Ziółkowska 2007, Woźniacki 2009, Gryglicka 2012

Guz chromochłonny i nerwiak przyzwojowy

Podstawowym kryterium rozpoznania klinicznego guza chromochłonnego jest stwierdzenie podwyższonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w moczu i osoczu oraz zlokalizowanie guza w badaniach obrazowych. Jednakże ostateczne rozpoznanie ustala się dopiero na podstawie badania histologicznego guza.

Metodą leczenia z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza. Leczenie farmakologiczne ma istotne znaczenie zarówno w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, jak i w kontroli objawów klinicznych u pacjentów, u których usunięcie guza nie jest możliwe lub występują przerzuty. [Źródło: Januszewicz 2006]

W przypadku chorych ze zmianami nieoperacyjnymi stosuje się:

- leczenie chirurgiczne paliatywne (operacja zmniejszająca jedynie objawy nowotworu);
- farmakologiczną blokadę receptorów α - i β - adrenergicznych w celu łagodzenie objawów choroby;
- radio- lub krioablację (niszczenie komórek nowotworu za pomocą niskiej temperatury lub promieniowania);
- radioterapię paliatywną (zmniejszającą jedynie objawy nowotworu);
- chemioterapię paliatywną zawierającą takie leki cytostaticzne, jak winkrystyna, dakarbazyna i cyklofosfamid.

Źródło: Świtaj 2013

Nerwiak zarodkowy współczulny

W nerwiaku zarodkowym współczulnym wybór metody leczenia jest uzależniony od przynależności do określonej grupy ryzyka.

Stosowane są następujące metody leczenia:

- resekcja chirurgiczna guza/operacja cytoredukcyjna (operacja zmniejszająca ilość tkanki guza);
- chemioterapia z użyciem różnych sekwencji i kombinacji leków cytostaticznych;
- terapia mieloablacyjna z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych (zniszczenie szpiku za pomocą leków w wysokich dawkach, a następnie przekazanie pobranych wcześniej od pacjenta komórek krwiotwórczych),
- radioterapia;
- izotretynoina;
- przeciwciała anty-GD2, interleukina-2.

W trakcie leczenia ściśle monitoruje się chorego.

Z uwagi na fakt, iż wybór metody leczenia jest zależny od wielu istotnych parametrów, leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w wielospecjalistycznych ośrodkach pediatrycznych mających doświadczenie w terapii nerwiaka zarodkowego. Odrębnego postępowania wymagają dzieci poniżej 1. roku życia. W przypadku bezobjawowego guza stwierdzonego pozajelitowo lub u niemowlęcia zaleca się w pierwszej kolejności obserwację, a w razie postępu choroby lub braku samoistnego zaniku nowotworu leczenie operacyjne.

Źródło: Świtaj 2013

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rozpoznanie wg ICD10: C47.9

Rozpoznanie nowotworów złośliwych – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone, wiąże się w opinii Eksperta z wystąpieniem wszystkich następstw nowotworów złośliwych tj.: przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji, niezdolnością do pracy, obniżeniem jakości życia.

Źródło: *Opinia ekspercka prof. Krzakowskiego*

W przypadku MPNST wykazano, iż 5-letnie przeżycie wynosi 15–55%. Natomiast ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i odległej dla MPNST jest podobne i waha się 40–65%, a najczęstszym miejscem powstania przerzutów są płuca.

Czynniki prognostycznymi dla MPNST wskazującymi na lepsze rokowanie są: lokalizacja w obrębie kończyn, radykalna resekcja, wielkość guza poniżej 5 cm oraz niski stopień zaawansowania histologicznego. Natomiast gorsze rokowanie występuje w przypadku: przebiegu napromieniania w przebiegu innej choroby (możliwa indukcja MPNST) oraz NF1.

Natomiast w przypadku chorych na nerwiaka zarodkowego 5-letnie przeżycie wynosi 87-90% u dzieci poniżej 1. roku życia, zaś 65% u dzieci między 1. a 14. rokiem życia. Dzieci, które zostały wyleczone, wymagają ścisłej obserwacji ze względu na odległe efekty uboczne przebytej terapii. Wśród odległych działań niepożądanych najistotniejsze stanowią:

- wtórne nowotwory;
- kardiotoksyczność (uszkodzenie serca);
- niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze;
- zaburzenia ze strony układu pokarmowego;
- niedobór odporności;
- niewydolność gruczołów wydzielania dokrewnego; niepłodność;
- zaburzenia ze strony układu ruchu.

Źródło: Ziółkowska 2007, Woźniacki 2009, Gryglicka 2012, Świtaj 2013

W 2011 r. w Polsce rozpoznano 58 przypadków (32 z nich wystąpiły u kobiet) nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47).

W latach 2009-2011 w Polsce standaryzowany współczynnik zgonów z powodu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47) w populacji męskiej i żeńskiej wyniósł odpowiednio 0,0 i 0,1 w każdym roku. Natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił w tych latach 0,2 dla każdej z płci.

Tabela 2. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C47 Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (nie wyszczególniono kodu C47.9)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/krm/>

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10.¹

¹ Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Opis programu terapeutycznego stanowi załącznik nr 38 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Natomiast wytyczne realizacji tego świadczenia stanowią pkt 4 do w/w opisu terapeutycznego programu zdrowotnego.

Ponadto w nowelizacji ustawy z dnia 6 listopada 2013 o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustawy (Dz.U.z 2013 poz .1290) obecny program chemioterapii niestandardowej na dotychczasowych zasadach zostaje przedłużony do końca grudnia 2014 roku.

Źródło: Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

USTAWA z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (..) (Dz.U.z 2013 poz .1290)

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Temozolomid jest triazinem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Jest lekiem przeciwnowotworowym, o działaniu cytotoksycznym, powodującym przypuszczalnie błędną naprawę adduktów metylowych. Dokładny mechanizm działania temozolomidu został opisany w podrozdziale 2.3.1. *Interwencja*.

Źródło: ChPL Temodal

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w odniesieniu do temozolomidu, stosowanego w analizowanym wskazaniu (kod ICD-10: C47.9) nie możliwe jest określenie jego wpływu na stan zdrowia chorych, bowiem: „chemioterapia nie jest metodą stosowaną w leczeniu nowotworów obwodowego układu nerwowego.”

Źródło: stanowisko eksperckie – prof. M. Krzakowski

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Prof. Krzakowski podał, dla zagadnienia dotyczącego wskazania praktyki medycznej, która mogłaby zastąpić temozolomid, w przypadku zaprzestania jego finansowania, iż: „Nie dotyczy- leczenie chorych na nowotwory obwodowego układu nerwowego obejmuje postępowanie chirurgiczne (udział innych metod- radioterapia i chemioterapia) jest marginalny”. Szerzej opis wyboru komparatorów, stosowanych w analizowanym rozpoznaniu, przedstawiono w podrozdziale: 2.3.2 *Komparatory*.

Źródło: stanowisko eksperckie – prof. M. Krzakowski

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny nie przedstawił liczebności populacji wnioskowanej. podkreślił również, iż finansowanie temozolomidu jest nieuzasadnione, dlatego zapytanie o liczbę pacjentów, u których można zastosować temozolomid w ciągu roku jest niezasadne.

Źródło: stanowisko eksperckie – prof. M. Krzakowski

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie 58 przypadków nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego.

Tabela 3. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C47 Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (nie wyszczególniono kodu C47.9).

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego	35	28	40	34	32	26

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km>

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencja

Temozolomid:

- Kod ATC: L01A X03
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące
- Dawka DDD: nieustalona z uwagi na wysoce indywidualny schemat dawkowania oraz szeroki zakres stosowanych dawek
- Substancja chemiczna: temozolomid
- Postać farmaceutyczna: kapsułka twarda,
- Dawkowanie na podstawie ChPL Temodal:

- Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym: Temodal podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego: Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

Skojarzone leczenie temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii: 4 tyg. po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, stosując ją do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. 1x/dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc., o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W zależności od stopnia obserwowanej toksyczności zmniejsza się wielkość podawanej dawki lub zaprzestaje się podawania leku.

- Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję: Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomidem podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna.

- Dzieci i młodzież: U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Brak dostępnych danych.

- Temozolomid powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

- Informacje dotyczące mechanizmu działania: Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoxycznosc MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoxycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.
- Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC) lub ciężka mielosupresja.
- Ostrzeżenia:
 - u chorych, otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią (w 42-dniowym schemacie), obserwowano przypadki zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PCP), dlatego też u tych pacjentów konieczne jest stosowanie środków zapobiegających powyższemu zapaleniu płuc;
 - chorych, leczonych temozolomid w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem;
 - nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem, dlatego też leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu temozolomidu.

Źródło: ChPL Temodal (ostatnia aktualizacja ChPL: 29.07.2013 r.)

WHO DDD (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01AX03&showdescription=yes; data dostępu 15.01.2014 r.)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status Leku sierocego

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

Status rejestracyjny

Na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej zarejestrowano siedem produktów leczniczych, zawierających substancję czynną **temozolomid**. Zostały one przedstawione w poniższej tabeli (produkt leczniczy Temodal jest lekiem oryginalnym, zaś pozostałe produkty lecznicze to jego generyki).

Tabela 4 Zestawienie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej w UE

Nazwa handlowa	Postać, dawka	Nr pozwolenia (data wydania pierwszego pozwolenia, przedłużenia)
Temodal	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu.	EU/1/98/096/001 ; EU/1/98/096/002 ; EU/1/98/096/024 ; EU/1/98/096/025 ; (26 stycznia 1999 r., 26 stycznia 2009 r.)
Temomedac	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu.	EU/1/09/605/001; EU/1/09/605/002 (25 stycznia 2010 r.)
Temozolomide Hexal	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/10/616/001 ; EU/1/10/616/002 ; EU/1/10/616/025; EU/1/10/616/026 (15 marca 2010 r.)
Temozolomide Hospira	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/10/615/001; EU/1/10/615/002 (15.03.2010 r.)
Temozolomide Sandoz	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/10/617/001; EU/1/10/617/002; EU/1/10/617/025; EU/1/10/617/026 (15 marca 2010 r.)
Temozolomide Sun	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/11/697/001 (5 kapsułek w butelce) EU/1/11/697/002 (20 kapsułek w butelce) EU/1/11/697/013 (5 kapsułek w blistrze) EU/1/11/697/014 (20 kapsułek w blistrze) (13 lipca 2011 r.)
Temozolomide Teva	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/09/606/001; EU/1/09/606/002 (28.01.2010 r.)

Temozolomid (pod nazwą handlową Temodar) został dopuszczona do obrotu w USA dnia 11 sierpnia 1999 r.

Źródło: ChPL Temodal

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR-Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf
(data dostępu: 15.01.2014 r.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=temozolomide&category=human&isNewQuery=true (data dostępu 15.01.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 15.01.2014 r.)

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm (data dostępu 15.01.2014 r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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.

Źródło: ChPL Temodal

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **temozolomidu** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C47.9 – nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone. Jest to wskazanie pozarejestrycyjne dla wszystkich produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie UE oraz USA.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zarejestrowane wskazania dla temozolomidu zostały opisane w punkcie 2.3.1.2 *Wskazania zarejestrowane*.

Źródło: ChPL Temodal

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Temodal (temozolomid) był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące temozolomidu.

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania temozolomidu (Temodal) w leczeniu nowo zdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych oraz glejaków złośliwych wykazujących wznowę lub progresję po standardowym leczeniu	Rada <u>nie rekomenduje</u> finansowania ze środków publicznych temozolomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych oraz glejaków złośliwych wykazujących wznowę lub progresję po standardowym leczeniu <u>Uzasadnienie</u> 1. Leczenie temozolomidem przynosi niewielką korzyść zdrowotną w stosunku do terapii standardowych przy wysokich kosztach co powoduje, że koszty uzyskania dodatkowego roku życia znacznie przekraczają próg kosztów efektywności rekomendowanych przez WHO 2. W leczeniu nowo zdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych nie odnaleziono badań porównujących leczenie skojarzone temozolomidem z radioterapią i leczeniem adjuwantowym temozolomidem wzg. Leczenia obejmującego inny chemioterapeutyk i radioterapię.	-
Uchwała nr 47/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych temozolomidu (Temodal®) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu wykazujących wznowę lub progresję i w leczeniu nowozdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych	Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje</u> finansowanie temozolomidu (Temodal) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania, zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanego przez WHO. Uzasadnienie rekomendacji Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że temodal (TMZ) jest lekiem, który w istotny statystycznie sposób przedłuża życie pacjentów ze złośliwymi glejakami.	-
Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia o objęciu refundacją produktów leczniczych zawierających temozolomid w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w	<u>Rada rekomenduje objęcie refundacją</u> 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 <u>nie znalazła przekonujących</u>	-

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Charakteryca Produktu Leczniczego wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13121-32/JOR/12	<p><u>dowodów</u>, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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.</p>	

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie.

W otrzymanej opinii prof. Krzakowski podkreśla, 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. Prof. Krzakowski podkreślił również fakt, iż skuteczność ocenianej substancji czynnej została potwierdzona jedynie w odniesieniu do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki).

Ponadto również na podstawie przeglądu literatury klinicznej (odnalezionych, w wyniku niesystematycznego wyszukiwania, studiów przypadku chorych na MPNST) oraz w świetle braku rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i AUN, stwierdzono, iż w tym wskazaniu metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Należy także podkreślić, iż nie odnaleziono żadnych doniesień odnoszących się do stosowania temozolomidu w analizowanym w poniższym opracowaniu wskazaniu. W wyniku powyższego wskazanie bezpośredniego komparatora dla temozolomidu, podawanego w przypadku nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nie było możliwe.

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

Nie dotyczy, przedmiotem oceny Agencji nie były dotąd inne interwencje stosowane w ramach ocenianego wskazania.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 8 Ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Do dnia 16.01.2014 r. otrzymano 1 opinię prof. Krzakowskiego. Została ona opisana w poniższej tabeli.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania temozolomidu w rozpoznaniu klasyfikowanego do kodu wg ICD10:C47.9

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
Prof. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	„Nie dotyczy – finansowanie z <u>publicznych środków temozolomidu</u> w leczeniu chorych na nowotwory nerwów obwodowych i auonomicznego układu nerwowego <u>nie jest uzasadnione</u> ”	„Finansowanie z publicznych środków temozolomidu w leczeniu chorych na nowotwory nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego nie jest uzasadnione, ponieważ <u>wartość wymienionego leku potwierdzono</u> (wyniki prospektywnych badań klinicznych) <u>jedynie w odniesieniu do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki).</u> ”	„ <u>Finansowanie z publicznych środków temozolomidu</u> w leczeniu chorych na nowotwory nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego <u>nie jest uzasadnione</u> ”

* podkreślenia własne analityka AOTM

Źródło: Opinia eksperta – prof. M. Krzakowski

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: w bazach Pubmed i Embase: 27.12.2013 r., w pozostałych:..)

- Pubmed;
- Embase;
- National Guideline Clearinghouse;
- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 15.01.2014 r.):

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Prescrire International, Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), European Cancer Observatory (ECO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI), National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

W trakcie wyszukiwania zastosowano poniższe słowa kluczowe:

- *temozolomide, temozolomid;*
- *malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST* – złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych;
- *peripheral nervous system* – obwodowy układ nerwowy;
- *autonomic nervous system* – autonomiczny układ nerwowy.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego wskazania: nowotwór złośliwy nerwów obwodowych oraz autonomicznego układu nerwowego. Natomiast w odniesieniu do ocenianej substancji czynnej – temozolomidu, zidentyfikowano jedynie rekomendacje kliniczne odnoszące się do jej zastosowania we wskazaniach rejestracyjnych, różnych od tego, będącego przedmiotem poniższego opracowania (kod ICD-10: C47.9).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 15 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia: *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia), Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia), Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia), Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Kanada), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia), Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Niemcy).*

W przebiegu przeprowadzonego wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *temozolomide, temozolomid, Temodal*. Nie odnaleziono jednakże żadnych rekomendacji dotyczących finansowania temozolomidu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Odnalezione rekomendacje dotyczyły bowiem jedynie wskazań rejestracyjnych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

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.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Temozolomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71). Pacjenci są kwalifikowani do ww. programu lekowego po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia, poziom odpłatności za ten lek w tym programie - bezpłatny.

http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_lir_23122013.pdf

<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52> (15.01.2014 r.)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancje czynną temozolomid, finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego lecznie glejaków mózgu.

Tabela 7. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną temozolomid DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna temozolomidum; grupa limitowa: 1080.0, Temozolomidum							
TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082	27	28,35	28,35	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105	108	113,4	113,4	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136	518,4	544,32	544,32	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150	756	793,8	793,8	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198	1447,2	1519,56	1519,56	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158	218,16	229,07	150,82	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172	1090,8	1145,34	754,11	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196	2727	2863,35	1885,28	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219	1527,12	1603,48	1055,75	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233	1963,44	2061,61	1357,4	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999	54,54	57,27	37,71	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52> (15.01.2014 r.)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA temozolomid we 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 przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji 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.

Tabela 8. Liczba wniosków i zgód na terapię temozolomidem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C47.9 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
TEMOZOLOMID	C47.9	4	8	82 913,39	1	1	7 897,50

Źródło: korespondencja

Komentarz analityków AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość leku dla cyklu - zgoda” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.

W powyższym zestawieniu nie wskazano jak mają się wartości z kolumny „liczba wniosków” - wartość: 4 (w 2012 roku) do kolumny „liczba wydanych zgód” na leczenie - wartość: 8 (w tym samym okresie). Jedynie można przypuszczać, iż 4 zgody wydane 2012 roku, dotyczą wniosków złożonych na przełomie 2011/2012 roku.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie tak przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

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

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2013 r.): Pubmed, Embase, Cochrane Library. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianej technologii medycznej oraz analizowanego wskazania. Technologia medyczna: *temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"*. Problem zdrowotny: *Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium* Nerve* or Pathway or automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral nervous or nerve*.

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Strategie wyszukiwania zamieszczono jako Rozdział 9 do niniejszego raportu.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu AOTM.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy <u>Uwaga:</u> wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania wg ICD-10 C47.9 - nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone . Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do kodu ICD-10 (C47.9) w bazach informacji medycznej było niemożliwe do realizacji dlatego przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj C47. Następnie podczas selekcji abstraktów wykluczono te publikacje, które dotyczyły wskazań sklasyfikowanych do innych kodów wg ICD-10 niż C47.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia, m.in. : • rozpoznanie o innymi kodzie ICD-10 niż : C47.9
Interwencja	temozolomid	Inna niż produkty lecznicze zawierające w składzie substancję czynną temozolomid
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	Nie określono	Nie określono
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim; • badania na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; • badania publikowane w formie abstraktu lub posteru; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych.

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

Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania wg ICD-10: C47.9 - nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do kodu ICD-10 (C47.9) w bazach informacji medycznej było niemożliwe do realizacji, dlatego przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3

znakowej tj C47. Następnie podczas analizy odnalezionych abstraktów wykluczono te publikacje, które dotyczyły wskazań sklasyfikowanych do innych kodów wg ICD-10 niż kod: C47.

- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 2 osoby na różnych etapach. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie *www.clinicaltrials.gov* (data dostępu 14.01.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla temozolomidu we wnioskowanej populacji. Zastosowano słowo kluczowe: *temozolomide* nie stosując żadnych filtrów dotyczących faz badań, lokalizacji czy badanej populacji. Otrzymano łącznie 561 rekordów, które analizowano pod kątem populacji spełniającej kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Podczas weryfikacji poszczególnych rekordów wykluczano, te które dotyczyły wskazań sklasyfikowanych do innych kodów wg ICD-10 niż kod C47. W wyniku selekcji rekordów z bazy *clinicaltrials.gov* nie odnaleziono badań pierwotnych o statusie trwające/rekrutujące, które dotyczyły bezpośrednio ocenianego wskazania. Odnaleziono ponadto badania odnoszące się do guzów mózgu (ang. *brain tumors*) jednakże szczegółowa analiza kryteriów włączenia pacjentów do badań wskazywała na glejaki (ang. *glioblastoma*) co dyskwalifikowało badania pod względem szczegółowego rozpoznania.

Podsumowanie

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących ocenianego leku w leczeniu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C47.9 (nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ, nerwowy, nieokreślone).
- Nie odnaleziono randomizowanych badań pierwotnych w ocenianym wskazaniu.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Nie dotyczy, nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Nie dotyczy, nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w ocenianej populacji chorych, informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Temodal.

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Temodal (data ostatniej aktualizacji 27/07/2013)

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

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 odchyień 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.

Glejaki złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych 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.

6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *La Revue Prescrire* (wersja angielskojęzyczna).

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu". (data publikacji 20.12.2013 r)

Podsumowanie:

- Zgłoszono występowanie przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. Toksyczny wpływ temozolomidu na wątrobę może wystąpić kilka lub więcej tygodni po rozpoczęciu leczenia lub po przerwaniu leczenia temozolomidem
- Należy przeprowadzić badania czynności wątroby:
 - przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku nieprawidłowych wyników, należy dokładnie rozważyć decyzję o rozpoczęciu leczenia temozolomidem, oceniając ryzyko i korzyści dla danego pacjenta;
 - po każdym cyklu leczenia
- U pacjentów stosujących lek w schemacie 42-dniowym, w połowie cyklu leczenia należy powtórzyć badania czynności wątroby
- U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia

Uzasadnienie:

Temozolomid jest wskazany w leczeniu:

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

Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

Dokonano przeglądu 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.

<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ciezkie-toksyczne-uszkodzenie-watroby-zwiazane-ze-stosowaniem-temozolomidu> (15.01.2014 r.)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono także potwierdzenie powyższych informacji. Podczas wcześniejszych posiedzeń komitetu, podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Temodal (temozolomid) został poproszony o dostarczenie do EMA dodatkowych informacji dotyczących przypadków niewydolności wątroby. Podczas posiedzenia w dniach 04-07.11.2013 PRAC uznał, że należy bezpośrednio komunikować się z osobami wykonującymi zawody medyczne (lekarze) w celu wyjaśniania wątpliwości związanych z wystąpieniem przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. PRAC rekomendował aby podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na leki zawierające temozolomid, powinny współpracować, w celu wspólnego przesłania DHPC do pracowników służby zdrowia.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf (15.01.2014 r.)

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłyby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Temodar.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=TEMODAR>
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021029s022lbl.pdf (15.01.2014 r.)

Rev Prescrire April 2013; 33 (354): 269-275 Advers Effects

W artykule przeglądowym dotyczącym przypadków występowania neuropatii obwodowej jako jedną z substancji czynnych wymieniono temozolomid.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego temozolomid nie powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na nowotwory nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, gdyż jego stosowanie w powyższym wskazaniu jest nieuzasadnione. Prof. Krzakowski podkreślił, iż „wartość wymienionego leku potwierdzono (wyniki prospektywnych badań klinicznych) jedynie w odniesieniu do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki).”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone.

Tryb zlecenia: **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.).

W piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na wykonanie raportu skróconego, ograniczonego do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Problem zdrowotny

ICD-10: C47.9 nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i AUN 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).

Nowotwory te (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.

Alternatywne technologie medyczne

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. W otrzymanej opinii prof. Krzakowski podkreśla, 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. Prof. Krzakowski podkreślił również fakt, iż skuteczność ocenianej substancji czynnej została potwierdzona jedynie w odniesieniu do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki).

Ponadto również na podstawie przeglądu literatury klinicznej (odnalezionych, w wyniku niesystematycznego wyszukiwania, studiów przypadku chorych na MPNST) oraz w świetle braku rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i AUN, stwierdzono, iż w tym wskazaniu metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Należy także podkreślić, iż nie odnaleziono żadnych doniesień odnoszących się do stosowania temozolomidu w analizowanym w niniejszym opracowaniu wskazaniu. 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 ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2013 r.): Pubmed, Embase, Cochrane Library. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianej technologii medycznej oraz analizowanego wskazania. Technologia medyczna: *temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"*. Problem zdrowotny: *Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium* Nerve* or Pathway or automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral nervous or nerve*. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych.

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 wg ICD-10: C47.9 (nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone).

Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania wg ICD-10: C47.9 - nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do kodu ICD-10 (C47.9) w bazach informacji medycznej było niemożliwe do realizacji, dlatego przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj C47. Następnie podczas analizy odnalezionych abstraktów wykluczono te publikacje, które dotyczyły wskazań sklasyfikowanych do innych kodów wg ICD-10 niż kod: C47.
- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 2 osoby na różnych etapach. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.
- Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie *www.clinicaltrials.gov* (data dostępu 14.01.2014 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla temozolomidu we wnioskowanej populacji. Zastosowano słowo kluczowe: *temozolomide* nie stosując żadnych filtrów dotyczących faz badań, umiejscowienia nowotworu czy badanej populacji. Otrzymano łącznie 561 rekordów, które analizowano pod kątem populacji spełniającej kryteria włączenia do niniejszej analizy. Podczas weryfikacji poszczególnych rekordów wykluczano, te które dotyczyły wskazań sklasyfikowanych do innych kodów wg ICD-10 niż kod C47. W wyniku selekcji rekordów z bazy *clinicaltrials.gov* nie odnaleziono badań pierwotnych o statusie trwające/rekrutujące, które dotyczyły bezpośrednio ocenianego wskazania. Odnaleziono ponadto badania odnoszące się do guzów mózgu (ang. *brain tumors*) jednakże szczegółowa analiza kryteriów włączenia pacjentów do badań wskazywała na glejaki (ang. *glioblastoma*), co dyskwalifikowało badania pod względem szczegółowego rozpoznania.

Bezpieczeństwo stosowania

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w ocenianej populacji chorych, informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku przedstawiono w oparciu o Charakterystykę 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 odchyień 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.²

Ponadto podczas wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa na stronach urzędów (URPL, EMA, FDA) rejestracji, na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu". (data publikacji 20.12.2013 r).

W komunikacie powyższym podsumowano dotychczasowe zgłoszenia dotyczące występowania przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. Wg 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. W przypadku nieprawidłowych wyników, należy dokładnie rozważyć decyzję o rozpoczęciu leczenia temozolomidem, oceniając 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.

W uzasadnieniu do powyższego komuniaktu wskazano, iż dokonano przeglądu 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

² na podstawie informacji z dokumentu Charakterystyka Produktu Leczniczego Temodal (data ostatniej aktualizacji 27/07/2013)

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 Europejskiej³

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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 „negatywnych” tj. jednoznacznych zaleceń niestosowania temozolomidu w ocenianym wskazaniu.

Status i warunki finansowania w Polsce

Temozolomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)”. Pacjenci są kwalifikowani do ww. programu lekowego po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia i są następnie leczeni wg ściśle zdefiniowanych zasad realizacji ww. programu lekowego. Wg 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 w tym programie – bezpłatny dla pacjenta.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA temozolomid w ocenianym 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 przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji 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 „wartość leku dla cyklu – zgoda” wyniosła 82 913,39 PLN, a w roku 2013 „wartość leku dla cyklu - zgoda” wyniosła 7 897,50 PLN.

³ <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ciezkie-toksyczne-uszkodzenie-watroby-zwiazane-ze-stosowaniem-temozolomidu> (15.01.2014 r.)

8. Piśmiennictwo

- Balwierz 2008** Onkologia i hematologia dziecięca, rozdz. 28: Nerwiak Zarodkowy Współczulny, Walentyna Balwierz, PZWL, 2008
- ChPL Temodal** CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TEMODAL (data aktualizacji ChPL: 29.07.2013), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR-Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf (data dostępu: 15.01.2014 r.)
- Gryglicka 2012** Gryglicka B., Węgrzyn-Szkutnik I., Milanowski J., Mandziuk S., Grzybowska-Szatkowska L., Surdyka D., Czekajski-Chehab E., Zdunek M.; Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych współwystępujący z rakiem jasnokomórkowym nerki — opis przypadku; *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 269–274
- Januszewicz 2006** Januszewicz A., Januszewicz W., Jarzab B., Więcek A., Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym, Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Nadciśnienie tętnicze rok 2006, tom 10, nr 1
- Komunikat bezpieczeństwa URPL** <http://www.urpl.gov.pl/pl-komun-katy-bezpieczkie-toksyczne-uszkodzenie-watroy-zwiazane-ze-stosowaniem-temozolomidu>
- Obiawienie MZ** OBWIESZCZENIE 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. <http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=103>
- Świtaj 2013** Nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, Co to jest nowotwór złośliwy nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego?, Platforma naukowa do wymiany wiedzy o zagrożeniu nowotworami złośliwymi w Polsce <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-nerwow-obwodowych-autonomicznego-ukladu-nerwowego/> (data dostępu 15.01.2014 r.)
- Woźniacki 2009** Woźniacki P., Drucis K., Pęksa R., Jastrzębski T., Typ nabłonkowy złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych – przypadek gwałtownej progresji; *Współczesna Onkologia* (2009) vol. 13; 4 (212–215)
- Ziółkowska 2007** Ziółkowska E., Mross M., Biedka M., Makarewicz R., Guz złośliwy nerwów obwodowych – opis przypadku; *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 5 (247–251)

9. Załączniki

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 10. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 27.12.2013 r.)

Search	Query	Items found
#71	Search (((((((GIST[Title/Abstract] OR ("Gastrointestinal Stromal"[Title/Abstract] AND (Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*[Title/Abstract]))) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh])) OR ((neuroblastoma[Title/Abstract] OR "Neuroblastoma"[Mesh])) OR ((paraganglioma*[Title/Abstract] OR "Paraganglioma"[Mesh])) OR ((pheochromocytoma*[Title/Abstract] OR "Pheochromocytoma"[Mesh])) OR (((((((Peripheral[Title/Abstract] AND Nerve*[Title/Abstract] AND tumor*[Title/Abstract])) OR "Peripheral Nervous System Neoplasms"[Mesh])) AND (((temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])) OR "temozolomide" [Supplementary Concept])) OR (((("Autonomic Nervous System"[Mesh] OR (((("automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or "vegetative nervous system"[Title/Abstract])) OR (((nervous or nerve*[Title/Abstract]) AND system[Title/Abstract]) AND ((automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral[Title/Abstract]))) OR (((("Autonomic Pathways"[Mesh] OR "Peripheral Nerves"[Mesh])) OR (((Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium*[Title/Abstract]) AND (Nerve* or Pathway*[Title/Abstract])))))))) AND (((temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])) OR "temozolomide" [Supplementary Concept]))	75
#70	Search (((((((GIST[Title/Abstract] OR ("Gastrointestinal Stromal"[Title/Abstract] AND (Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*[Title/Abstract]))) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh])) OR ((neuroblastoma[Title/Abstract] OR "Neuroblastoma"[Mesh])) OR ((paraganglioma*[Title/Abstract] OR "Paraganglioma"[Mesh])) OR ((pheochromocytoma*[Title/Abstract] OR "Pheochromocytoma"[Mesh])) OR (((((((Peripheral[Title/Abstract] AND Nerve*[Title/Abstract] AND tumor*[Title/Abstract])) OR "Peripheral Nervous System Neoplasms"[Mesh])) AND (((temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])) OR "temozolomide" [Supplementary Concept])) OR (((("Autonomic Nervous System"[Mesh] OR (((("automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or "vegetative nervous system"[Title/Abstract])) OR (((nervous or nerve*[Title/Abstract]) AND system[Title/Abstract]) AND ((automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral[Title/Abstract]))) OR (((("Autonomic Pathways"[Mesh] OR "Peripheral Nerves"[Mesh])) OR (((Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium*[Title/Abstract]) AND (Nerve* or Pathway*[Title/Abstract]))))))))	411274
#69	Search (((GIST[Title/Abstract] OR ("Gastrointestinal Stromal"[Title/Abstract] AND (Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*[Title/Abstract]))) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	6454
#68	Search (GIST[Title/Abstract] OR ("Gastrointestinal Stromal"[Title/Abstract] AND (Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*[Title/Abstract]))	5611
#67	Search ("Gastrointestinal Stromal"[Title/Abstract] AND (Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*[Title/Abstract]))	4102
#66	Search "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	3695
#63	Search (neuroblastoma[Title/Abstract] OR "Neuroblastoma"[Mesh]	32895
#62	Search neuroblastoma[Title/Abstract]	26621
#61	Search "Neuroblastoma"[Mesh]	24020
#59	Search (paraganglioma*[Title/Abstract] OR "Paraganglioma"[Mesh]	20399
#58	Search paraganglioma*[Title/Abstract]	4353
#57	Search "Paraganglioma"[Mesh]	19489
#54	Search (pheochromocytoma*[Title/Abstract] OR "Pheochromocytoma"[Mesh]	18898
#53	Search pheochromocytoma*[Title/Abstract]	14012
#52	Search "Pheochromocytoma"[Mesh]	13593
#46	Search (((Peripheral[Title/Abstract] AND Nerve*[Title/Abstract] AND tumor*[Title/Abstract])) OR "Peripheral Nervous System Neoplasms"[Mesh]	19659
#45	Search ((Peripheral[Title/Abstract] AND Nerve*[Title/Abstract] AND tumor*[Title/Abstract]	3568
#43	Search "Peripheral Nervous System Neoplasms"[Mesh]	17539
#38	Search ("Autonomic Nervous System"[Mesh] OR (((("automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or "vegetative nervous system"[Title/Abstract])) OR (((nervous or nerve*[Title/Abstract]) AND system[Title/Abstract]) AND ((automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral[Title/Abstract])))	137552
#37	Search (((("automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or "vegetative nervous system"[Title/Abstract])) OR (((nervous or nerve*[Title/Abstract]) AND system[Title/Abstract]) AND ((automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral[Title/Abstract])))	35052
#36	Search ("automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or	1030

Search	Query	Items found
	"vegetative nervous system"[Title/Abstract])	
#35	Search (((nervous or nerve*[Title/Abstract])) AND system[Title/Abstract])) AND ((automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral[Title/Abstract]))	34841
#34	Search ((nervous or nerve*[Title/Abstract])) AND system[Title/Abstract]	231934
#33	Search (automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral[Title/Abstract])	511662
#32	Search "Autonomic Nervous System"[Mesh]	124956
#20	Search (((("Autonomic Pathways"[Mesh]) OR "Peripheral Nerves"[Mesh])) OR (((Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium*[Title/Abstract])) AND (Nerve* or Pathway*[Title/Abstract])))	286639
#19	Search ("Autonomic Pathways"[Mesh]) OR "Peripheral Nerves"[Mesh]	210366
#18	Search ((Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium*[Title/Abstract])) AND (Nerve* or Pathway*[Title/Abstract])	161021
#17	Search "Autonomic Pathways"[Mesh]	45429
#15	Search "Peripheral Nerves"[Mesh]	210366
#7	Search (((temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])) OR "temozolomide" [Supplementary Concept])	3492
#6	Search (temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])	3492
#5	Search "temozolomide" [Supplementary Concept]	2281
#2	Search temozolomid	6

Tabela 11. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 27.12.2013 r.)

#	Searches	Results
1	exp temozolomide/	11961
2	(temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856").ti,ab,kw.	5988
3	1 or 2	12315
4	"Peripheral Nerves".ti,ab,kw.	8569
5	"Autonomic Pathways".ti,ab,kw.	255
6	(Nerve* or Pathway*).ti,ab,kw.	1026141
7	4 and 6	8569
8	5 and 6	255
9	7 or 8	8820
10	exp autonomic nerve/	1725
11	exp peripheral nerve/	13382
12	9 or 10 or 11	20536
13	exp autonomic nervous system/	137686
14	(automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral).ti,ab,kw.	367324
15	(nervous or nerve*).ti,ab,kw.	483941
16	system.ti,ab,kw.	1548184
17	15 and 16	227301
18	14 and 17	23952
19	("automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or "vegetative nervous system").ti,ab,kw.	887
20	13 or 18	149980
21	exp peripheral nerve tumor/	1794
22	Peripheral.ti,ab,kw.	431520
23	"Nerve*".ti,ab,kw.	288994
24	"tumor*".ti,ab,kw.	1037395
25	22 and 23	51506
26	24 and 25	4270
27	21 or 26	5246

#	Searches	Results
28	exp pheochromocytoma cell/ or exp pheochromocytoma/	14981
29	Pheochromocytoma.ti,ab,kw.	11223
30	28 or 29	17275
31	Paraganglioma.ti,ab,kw.	3906
32	exp paraganglioma/	4452
33	31 or 32	5322
34	exp neuroblastoma cell/ or exp neuroblastoma/	29509
35	Neuroblastoma.ti,ab,kw.	27780
36	34 or 35	34479
37	exp gastrointestinal stromal tumor/	9620
38	(Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*).ti,ab,kw.	1141966
39	"Gastrointestinal Stromal".ti,ab,kw.	7548
40	38 and 39	6682
41	GIST.ti,ab,kw.	6195
42	40 or 41	8841
43	37 or 42	12363
44	12 or 19 or 20 or 27 or 30 or 33 or 36 or 43	236124
45	3 and 44	447
46	remove duplicates from 45	438

Tabela 12. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 27.12.2013 r.)

D	Search	Hits
#1	temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#2	Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20229
#3	Nerve* or Pathway*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14854
#4	#2 and #3	2028
#5	automatic or autonomic or autonomous or organic or vegetative or visceral:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7771
#6	nervous or nerve*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19744
#7	system:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51399
#8	#6 and #7	10401
#9	#5 and #8	1748
#10	"automatic nervous system" or "autonomic nerve system" or "Autonomic Nervous Systems" or "vegetative nervous system":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1418
#11	#9 and #10	1418
#12	Peripheral:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17574
#13	Nerve*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10763
#14	tumor* or neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49461
#15	#12 and #13 and #14	55
#16	pheochromocytoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#17	paraganglioma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#18	neuroblastoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	178
#19	"Gastrointestinal Stromal":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	116
#20	Tumor* or Sarcoma or Neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49878
#21	GIST:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	144
#22	#19 and #20	112
#23	#22 or #21	195
#24	#4 or #11 or #15 or #16 or #17 or #18 or #23	3699
#25	#1 and #24	0