Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, klinicznych bądź refundacyjnych, odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego. Ponadto, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. chemioterapia nie znajduje zastosowania.

Przedmiot wniosku

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

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 sheeth 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 adiuwantowa 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 adiuwantowe w przypadku guzów mniejszych niż 5 cm, jak również u chorych z ryzykiem obecności przerzutów nowotworowych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O_6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N_7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

Alternatywne technologie medyczne

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. W otrzymanej opinii jeden z ekspertów 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. Ekspert 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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2013 r.) 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).

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w ocenianej populacji chorych, informacje dotyczące bezpieczeństwa 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 odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach. Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

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

Ponadto podczas wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczący 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”. Podsumowano w nim dotychczasowe zgłoszenia dotyczące występowania 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 badana 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 u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia.

W uzasadnieniu do powyższego komunikatu 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 zakończonej zgonem; zgon występowały średnio od 42 do 77 dnia od rozpoczęcia leczenia temozolomidem. Zgłoszono również przypadki toksycznego wpływu leku na wątrobę nieprowadzącego 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 prowadzącej 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Temozolomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)". Pacjenci są kwalifikowani do ww. programu po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia i są następnie leczeni wg ściśle zdefiniowanych zasad. 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.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Temozolomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C47.9 nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone, AOTM-OT-431-42/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.