



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**DepoCyte, cytarabina liposomalna
we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce
Produktu Leczniczego tj. ICD-10 C71:
Nowotwór złośliwy mózgu**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leków we wskazaniach innym niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-22/2014

Data ukończenia: 4 grudnia 2014 r.

Wykaz skrótów

<p>ACN - Australian Cancer Network</p> <p>AOTM - Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>ara-CTP - trifosforan-5'-cytarabiny</p> <p>ATRT – (ang. <i>atypical teratoid rhabdoid tumor</i>) atypowy nowotwór teratoidny (rabdoidny)</p> <p>b/d - brak danych</p> <p>CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p>CDB - cena detaliczna brutto</p> <p>CGRC - Canadian Glioblastoma Recommendations Committee</p> <p>CGRC - Child Guidance Resource Centers</p> <p>ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CNS - (ang. <i>central nervous system</i>) ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>CRTH - (ang. <i>chemoradiotherapy</i>) chemioradioterapia</p> <p>CT - (ang. <i>Computed Tomography</i>) tomografia komputerowa</p> <p>CTH - (ang. <i>chemotherapy</i>) chemioterapia</p> <p>EMA - European Medicines Agency</p> <p>ESMO - European Society for Medical Oncology</p> <p>FDA - (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p>GFAP - (ang. <i>glial fibrillary acid protein</i>) białko glejowe włóknkowe kwaśne</p> <p>GIN - Guidelines International Network</p> <p>Gy - (Grej), jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI; ilość energii promieniowania (w dżulach) pochłoniętej przez kg nasy ciała</p> <p>HAS - Haute Autorité De Santé</p> <p>KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</p> <p>KPA - skala Karnofsky'ego</p> <p>LMD - (ang. <i>leptomeningeal dissemination</i>) rozsiew nowotworu do opon mózgowo-rdzeniowych</p> <p>LZ - liczba zachorowań</p> <p>MRI - (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) rezonans magnetyczny</p> <p>MZ - Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NCCN - National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NGC - National Guideline Clearinghouse</p> <p>NHMRC - National Health and Medical Research Council</p> <p>NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>Obwieszczenie MZ - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</p> <p>OMSCMRT - obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna m kroradioterapia</p> <p>OUN - ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</p> <p>PCV - (ang. <i>procarbazine, lomustine, vincristine chemotherapy</i>) chemioterapia przy użyciu prokarbazyny, lomustyny i winkrystyny</p> <p>PFS - (ang. <i>progression-free survival</i>) przeżycie wolne od progresji choroby</p> <p>PNET - prymitywne nowotwory neuroektodermalne</p> <p>PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</p> <p>PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PUO - Polska Unia Onkologii</p> <p>QoL - (ang. <i>Quality of Life</i>), jakość życia</p> <p>RCT - (ang. <i>Randomised Clinical Trials</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>RTH - (ang. <i>Radiotherapy</i>), radioterapia</p> <p>SEGA - (ang. <i>subependymal giant cell astrocytoma</i>) gwiaździak podwysięciółkowy olbrzymiokomórkowy</p> <p>SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>SMC - Scottish Medicines Consortium</p> <p>UCZ - urzędowa cena zbytu</p> <p>URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>WBRT - (ang. <i>Whole Brain Radiotheraph</i>) radioterapia całego mózgu</p> <p>WHO - (ang. <i>World Health Organisation</i>), Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p>Wytyczne - Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	8
2.2.1. Interwencja oceniana	8
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	8
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
2.2.2. Komparatory	9
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	9
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	9
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	9
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	9
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	9
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	9
2.2.3. Liczebność populacji	13
3. Opinie ekspertów	14
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	14
4.1. Rekomendacje kliniczne	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
5. Finansowanie ze środków publicznych	17
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	17
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	19
6. Wskazanie dowodów naukowych	20
6.1. Analiza kliniczna.....	20
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	20
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	20
7. Podsumowanie	31
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	31
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	33
8. Załączniki	34

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji DepoCyte, cytarabina, we wskazaniach pozarejestacyjnych zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu.....	34
8.2. Diagram metodologii włączania badań DepoCyte, cytarabina, we wskazaniach pozarejestacyjnych zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu.....	35
8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy.....	35
9. Piśmiennictwo	38

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2014-11-26 MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14
---	--

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lek stosowany we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

DepoCyte, cytarabinum, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, kod EAN: 5909990219278

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Cytarabinum - preparat DepoCyte zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, EAN 5909990219278 we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ICD-10 C71: Nowotwór złośliwy mózgu.

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

PACIRA LTD., Wielka Brytania

Wytwórcy: SKYE PHARMA PLC, Wielka Brytania, ALMAC PHARMA SERVICES LTD., Wielka Brytania

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. ICD-10 C71: Nowotwór złośliwy mózgu.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 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.).

Niniejsze opracowanie dotyczy: **DepoCyte, cytarabinum, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, kod EAN: 5909990219278.**

W toku prac nad opracowaniem otrzymano pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, przekazane przez MZ faksem w dniu 27.11.2014 r. W piśmie tym prof. Krzakowski przekazał opinię odnośnie finansowania wnioskowanego leku oraz wskazał odpowiedniego eksperta do zabrania stanowiska w tej sprawie. Dnia 28 listopada 2014 r. Agencja zwróciła się do właściwych w danej dziedzinie ekspertów klinicznych, lecz nie otrzymała od nich stosowanych opinii w sprawie leku DepoCyte stosowanym w złośliwych nowotworach mózgu.

Dnia 3.12.2014 r. Agencja otrzymała pismo od NFZ znak NFZ/CG/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC przekazujące dane finansowe dla wnioskowanych leków.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianego leku, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Przedstawiono również dane finansowe dotyczące aktualnych wydatków NFZ na refundację cytarabiny liposomalnej (DepoCyte) ogółem oraz we wnioskowanym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C71 – nowotwór złośliwy mózgu

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów. Podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne – stopnie złośliwości nowotworów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO 2007 – złośliwość nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

Stopień złośliwości nowotworów OUN wg klasyfikacji WHO	Charakterystyka
Stopień I (G-I)	Zmiany o niskim potencjale proliferacyjnym, często o charakterze dyskretnym; leczone głównie chirurgicznie.
Stopień II (G-II)	Zmiany infiltrujące, o niskiej aktywności mitotycznej, jednakże ze skłonnością do nawrotów. Niektóre typy nowotworów mogą ulec progresji do guzów o wyższym stopniu złośliwości.
Stopień III (G-III)	Zmiany o potwierdzonej histologicznie złośliwości (aktywność mitotyczna, wyraźna skłonność do infiltracji, anaplazja).
Stopień IV (G-IV)	Zmiany aktywne mitotycznie, z proliferacją naczyniową, ulegające nekrozie, związane z szybkim rozwojem choroby zarówno przedoperacyjnym, jak i po resekcji.

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie, liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2 900 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2%).

Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około $6/10^5$ u mężczyzn i około $5/10^5$ u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2 800 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, ang. *primitive neuroectodermal tumours*), gwiaździki włosowatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty w OUN są ponad 2-krotnie częstsze niż pierwotne zmiany i występują u około 15–20% wszystkich chorych na nowotwory. Częstość przerzutów w OUN wzrasta w związku z poprawą skuteczności leczenia wielu nowotworów.

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji (PTOK 2013).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych jest badanie histologiczne. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2000 roku wyróżnia się:

- nowotwory neuroepitelialne: astrocytarne, skąpowypustkowe, wyściółkowe, glejowe mieszane, pochodzące ze spłotu naczyńwkowego, glejowe o niepewnej histogenezie, neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe, neuroblastyczne, pochodzące z mięszu szyszynki, zarodkowe z tkanki neuroepitelialnej;
- nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych: nerwiaki osłonowe, nerwiakowłókniki, onerwiaki, złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych;
- nowotwory opon;
- chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego;
- nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych: zarodczaki, raki zarodkowe, guzy zatoki endodermalnej, raki kosmówkowe, potworniaki, mieszane nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych;
- nowotwory okolicy siodła tureckiego: czaszkogardlaki, nowotwory przysadki;
- nowotwory przerzutowe.

Badanie histologiczne guza usuniętego chirurgicznie lub materiału pobranego na drodze biopsji (otwartej, kierowanej systemem orientacji przestrzennej lub stereotaktycznej) determinuje rokowanie i leczenie.

Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego jest pomocne w diagnostyce rdzeniaka płodowego i guzów PNET, złośliwego wyściółczaka, raka spłotu naczyńwkowego, guzów embrionalnych, chłoniaków oraz guzów penetrujących do układu komorowego. W celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich badanie powinno być wykonywane przed lub przynajmniej po 3 tygodniach od zabiegu. Podejrzanie rozsiewu w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego budzą: podwyższone stężenie białka, stężenie glukozy poniżej 50 mg/ml oraz zmiany koloru i przejrzystości płynu. Pobieranie płynu drogą nakłucia lędźwiowego nie powinno być wykonywane u chorych ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym z powodu ryzyka wywołania wgłobienia mózgu (PUO 2011).

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe) (PUO 2011).

Leczenie

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne (wyjątkiem jest bardzo duże prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania na podstawie obrazowych badań w nowotworach łagodnych i glejakach z typowym obrazem MR). Uzyskanie rozpoznania histologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań. Techniki stereotaktyczne umożliwiają względnie bezpieczne wykonanie biopsji również w przypadkach guzów położonych głęboko i w ważnych czynnościowo okolicach. Powikłania, najczęściej krwawienie wewnątrzczaszkowe, występują w przypadku kilku procent chorych po biopsjach stereotaktycznych, a materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskuje się w ponad 90% przypadków.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko (PUO 2011).

Źródło: Raport AOTM-BP-431-20/2014, PTOK 2013

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	DepoCyte, 50 mg zawiesina do wstrzykiwań
Substancja czynna	Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg substancji czynnej cytarabiny liposomalnej. Każda fiołka o pojemności 5ml zawiera 50 mg cytarabiny liposomalnej.
Droga podania	Dokanałowo
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Antymetabolity, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC01
Mechanizm działania	Cytarabina jest specyficznym lekiem przeciwnowotworowym działającym na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. W komórce cytarabina jest metabolizowana do postaci czynnego metabolitu trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP). Mechanizm działania nie został do końca poznany, ale wydaje się, że ara-CTP działa głównie blokując na syntezę DNA. Wbudowanie w DNA i RNA może również przyczynić się do toksyczności cytarabiny. Cytarabina jest cytotoksyczna wobec wielu różnorodnych hodowli proliferujących komórek ssaków.

Źródło: ChPL DepoCyte

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego DepoCyte, cytarabina liposomalna wskazana jest w dokanałowym leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka. U większości pacjentów takie leczenie będzie częścią łagodzenia objawów choroby.

2.2.1.2. *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą*

Dotychczas lek DepoCyte, tj. cytarabina liposomalna nie była przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych w zleconym wskazaniu, tj. nowotworach złośliwych mózgu.

2.2.2. *Komparatory*

W leczeniu pacjentów z nowotworami mózgu stosowane są: operacyjne usunięcia guza, chemioterapia (monoterapia lub terapia wielolekowa) przy użyciu temozolomidu, metotreksatu, bewacyzumabu czy pochodnych nitrozomocznika (terapia PCV: prokarbazyny, lomustyna, winkrystyna oraz dodatkowo karmustyna i cisplatyna), napromienianie lub radioterapia.

2.2.2.1. *Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu*

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.2. *Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Dotychczas we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu ocenie Agencji poddane zostały następujące technologie: fotemustyna, bewacyzumab, ewerolimus (Votubia), temozolomid oraz OMSCMRT (Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia). W przypadku fotemustyny, bewacyzumabu i ewerolimusu wnioskowano o usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Dla bewacyzumabu o usunięcie wnioskowano trzykrotnie w ramach różnych wskazań, obejmujących wskazanie będące przedmiotem niniejszego opracowania. We wszystkich przypadkach zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych uznali za zasadne usunięcie wyżej wymienionych leków stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W przypadku temozolomidu dwukrotnie wnioskowano o objęcie refundacją (w dwóch różnych wskazaniach) i w obu przypadkach objęcie refundacją opiniowano pozytywnie. Pozytywną rekomendację uzyskało również świadczenie OMSCMRT.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 241/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 191/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C71 nowotwór złośliwy mózgu, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie</u> świadczenia obejmującego podawanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 (nowotwór złośliwy mózgu) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Fotemustyna należy do cytostatyków z grupy pochodnych nitrozomocznika; wskazania rejestracyjne dla fotemustyny obejmują pierwotne złośliwe guzy mózgu. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w omawianym wskazaniu są nieliczne i pochodzą wyłącznie z badań jednoramiennych. Odsetki odpowiedzi obserwowane w leczeniu guzów mózgu fotemustyną są niewielkie, brak jest danych, które dokumentowałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia chorych. Leczenie obciążone jest stosunkowo wysoką toksycznością, zwłaszcza hematologiczną. W rekomendacjach klinicznych Polskiej Unii Onkologii, wśród pochodnych nitrozomocznika stosowanych w leczeniu guzów mózgu, wymieniana jest lomustyna, która wchodzi w skład szeroko stosowanego schematu PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna), brak jest natomiast rekomendacji odnoszących się do stosowania fotemustyny.</p> <p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C71, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C71, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. Dowody oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu są nieliczne i niskiej jakości. Brak jest danych, które dokumentowałyby istotny wpływ takiego leczenia na przeżycie chorych, a leczenie obciążone jest stosunkowo wysoką toksycznością, zwłaszcza hematologiczną. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów mózgu nie wymieniają fotemustyny z nazwy, wskazują jedynie na możliwą skuteczność pochodnych nitrozomocznika, jako grupy. W rekomendacjach klinicznych Polskiej Unii Onkologii, wśród pochodnych nitrozomocznika stosowanych w leczeniu guzów mózgu, wymieniana jest lomustyna, która wchodzi w skład szeroko stosowanego schematu PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna), brak jest natomiast rekomendacji odnoszących się do stosowania fotemustyny. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 93/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie</u> świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Brak jest przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu. Ponadto istnieją badania RCT dotyczące subpopulacji z glejakiem, w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia, w porównaniu z placebo.</p> <p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną. W ramach prac analitycznych odnaleziono dowody w postaci randomizowanych badań klinicznych, oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem (glioblastoma), stanowiących populację węższą</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Rekomendacja nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczania opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5; D30.0; D33; D33.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>od populacji wnioskowanej. Wyniki badań wskazują iż w porównaniu do placebo brak jest istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia.</p> <p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5 (nowotwór złośliwy (komory mózgowe)); D30.0 (nowotwór niezłośliwy (nerka)); D33 (niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (nowotwór niezłośliwy (mózg, nadnamiotowe)).</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii ewerolimusem w wymienionych wskazaniach. Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej. W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego wymienionych wskazań, ewerolimus nie został wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych.</p> <p>Odnaleziono badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiaździak podwysciółkowy o brzymiokomórkowym (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych. Wskazanie to stanowi zawężenie wnioskowanego wskazania odpowiadającego kodowi ICD-10: C71.5, jest wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) i będzie w najbliższym czasie tematem obrad Rady Przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia o objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Odnaleziono również badanie EXIST-2 dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, które również odnosi się do wskazania zarejestrowanego (oceniana populacja stanowi zawężenie populacji wnioskowanej) i w ocenie Prezesa Agencji powinno przejść pełną ocenę w kontekście ewentualnego objęcia refundacją (zgodnie z art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 271/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 189/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczania gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</u></p> <p><u>Uzasadnienie</u> Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewiekim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak jak dotychczas randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w wskazanych we wniosku rozpoznaniach Rada nie znalazła argumentów przemawiających za utrzymaniem finansowania tej technologii lekowej w wymienionych wskazaniach z pieniędzy publicznych.</p> <p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6.</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6 jest niezasadne. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewiekim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu we wnioskowanych rozpoznaniach nie znaleziono argumentów przemawiających za kontynuacją finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Rekomendacja nr 134/2013 z dnia 30 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”</p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego.</u> <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, w populacji pacjentów z nowotworami pierwotnymi i przerzutowymi głowy i kręgosłupa. Oceniana technologia medyczna stanowi wartościowe uzupełnienie dotychczas stosowanych metod leczenia pierwotnych i wtórnych nowotworów OUN i kręgosłupa, a także umożliwia leczenie krytycznie położonych guzów, z jednoczesnym oszczędzeniem otaczających struktur. Technologia medyczna CyberKnife nie tylko poszerza spektrum opcji terapeutycznych, lecz także poprawia komfort terapii dla pacjenta. Dostępne dowody naukowe wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej metody: leczenie było dobrze tolerowane i związane z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych. Popierając stanowisko Rady Przejrzystości, z powodu braku dowodów na różnice w skuteczności, Prezes Agencji rekomenduje analogiczne rozliczenie ocenianej technologii, jak w przypadku technologii GammaKnife.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających temozolomid, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13121-32/JOR/12</p>	<p><u>Rada rekomenduje objęcie refundacją leku przy danych klinicznych odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leków zawierających temozolomid, stosowanych u dzieci w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego w zakresie wskazań ICD-10 C.71.0-C71.9 oraz C72.0-C72.3.</u> W odniesieniu do innych guzów litych Rada nie znalazła przekonujących dowodów, uzasadniających objęcie refundacją leków zawierających temozolomid, z urzędu. Rada sugeruje finansowanie leków zawierających temozolomid w tych rozpoznaniach w ramach chemioterapii niestandardowej, po wykorzystaniu innych dostępnych opcji terapeutycznych. <u>Uzasadnienie</u> Zastosowanie temozolomidu w nowotworach złośliwych ośrodkowego układu nerwowego u dzieci posiada uzasadnienie w badaniach klinicznych oraz zaleceniach towarzyszących naukowych. Nie ma natomiast danych potwierdzających efektywność tych leków w odniesieniu do innych guzów litych.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu”</p> <p>Rekomendacja nr 74/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 października 2011 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</u> <u>Uzasadnienie</u> Wskazania do podawania bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych złośliwych guzów mózgu, szczególnie głąkówek, wynikają z mechanizmu działania tego leku. Dostępne wyniki badań, głównie dotyczące stosowania w nawrotowych głąkawkach, mają niską wartość dowodową i wskazują na niewielką poprawę w zakresie zastępczych punktów końcowych. Jednocześnie zarówno w omawianym wskazaniu, jak i w innych wskazaniach, działania niepożądane są bardzo częste i niektóre z nich stanowią zagrożenia dla życia chorego. Obecnie brak jest wiarygodnych danych porównawczych, umożliwiających określenie rzeczywistych korzyści z omawianej terapii, w tym wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia pacjenta. Nie jest więc możliwe przeprowadzenie rzetelnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ani oceny kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Koszty omawianej terapii są wysokie. Opublikowane rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania bewacyzumabu w guzach mózgu są negatywne, podobnie jak opinie ekspertów klinicznych. Wydaje się, że na obecnym etapie jedynym uzasadnionym zastosowaniem bewacyzumabu w pierwotnych złośliwych nowotworach mózgu byłoby podawanie tego leku w ramach dobrze skonstruowanego badania klinicznego, umożliwiającego dobrej jakości ocenę porównawczą jego skuteczności.</p> <p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</u> <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w głąkawkach III i IV stopnia wg WHO (których stopień złośliwości pozwala ocenić przeżycie na 2 do 5 lat dla G-III oraz dla G-IV poniżej dwóch lat), która wynikała z mechanizmu działania przedmiotowej technologii. Stąd bewacyzumab w guzach mózgu był dotychczas stosowany w Polsce poza wskazaniami (off-label). W nielicznych dostępnych publikacjach efektywność kliniczną bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu oceniano w oparciu o wyniki diagnostyki obrazowej</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
	zakładając, że zmniejszenie rozmiaru guza koreluje z poprawą stanu pacjenta i jego dłuższą przeżywalnością. Wyniki diagnostyki obrazowej w tym wypadku są surogatami istotnych klinicznie punktów końcowych i mają niską wartość dowodową. Ponadto zakres zmian uzyskany dla tych zastępczych punktów końcowych jest niewielki, przy równoczesnym braku danych porównawczych z grup kontrolnych. Zarówno w przedmiotowym wskazaniu, jak i wskazaniach zawartych w dokumentacji rejestracyjnej, pojawiające się działania niepożądane są bardzo częste, a niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia. Wpływa to na dodatkowe obniżenie jakości życia pacjenta w przebiegu terminalnej choroby. Z uwagi na niejasne korzyści kliniczne stosowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu nie należy zalecać finansowania tego świadczenia ze środków publicznych.
<p style="text-align: center;">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</p>	<p><u>Rekomendacja</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie temozolomidu (Temodal) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania, zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanego przez WHO. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że temodal (TMZ) jest lekiem, który w istotny statystycznie sposób przedłuża życie pacjentów ze złośliwymi glejakami. Na podstawie tych badań nie można wyróżnić grupy pacjentów z tym rozpoznaniem, w której efektywność kliniczna byłaby szczególnie wysoka lub niska. Dlatego wskazania do stosowania TMZ w obecnym stanie wiedzy powinny być zgodne ze wskazaniami wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego. Natomiast wystąpienie wznowy lub progresji w trakcie lub po leczeniu TMZ powinno być wskazaniem do zaprzestania tego leczenia lub przeciwwskazaniem do powtarzania go. Niewielka efektywność kliniczna TMZ w połączeniu z wysokim kosztem terapii powoduje, że efektywność kosztowa jest niska i dlatego należy dążyć do zapewnienia bardziej efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</p>

2.2.3. Liczebność populacji

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie, liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie - wahała się w ostatnich 15 latach w granicach od 2 497 do 2 850. (wskaźnik struktury ok. 2,3%). W przeciągu ostatnich lat liczba zachorowań nieznacznie wzrosła. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około $6/10^5$ u mężczyzn i około $5/10^5$ u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2300 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Nie przekazano opinii ekspertów dotyczących liczebności populacji w danym wskazaniu.

Tabela 4. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na lata

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
LZ	2596	2714	2632	2497	2712	2771	2678	2850	2696	2689	2805	2732	2669	2793

Źródło: Raporty Centrum Onkologii

3. Opinie ekspertów

W opinii przekazanej przez MZ prof. Krzakowski zaznaczył, że „stosowanie cytarabiny u chorych z rozpoznaniem złośliwego nowotworu mózgu (kod ICD-10: C71) – w przypadku litych nowotworów – nie jest uzasadnione. Nie mogę wykluczyć, że cytarabina znajduje zastosowanie i powinna być refundowana w przypadku białaczek lub chłoniaków przebiegających z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 27.11.14 r. wykonano wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z nowotworem złośliwym mózgu. Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe:

- Guidelines International Network – GIN <http://www.g-i-n.net/>,
- European Society for Medical Oncology – ESMO <http://www.esmo.org/>,
- Anglia i Walia – NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- Australia – NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- Francja - Prescrire International (ang) www.english.prescrire.org,
- Francja - Revue Prescrire <http://www.prescrire.org/>,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – KCE <http://kce.fgov.be>,
- National Guideline Clearinghouse – NGC www.guideline.gov,
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>,
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>,
- Trip DataBase www.tripdatabase.com,
- National Comprehensive Cancer Network <http://www.nccn.org>.

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *cytarabine, malignant brain tumors, brain tumors, nervous system cancer*.

Cytarabina w postaci liposomalnej wymieniona została wyłącznie w rekomendacji NCCN2014 w zarejestrowanym wskazaniu tj. w leczeniu przerzutów do opony miękkiej. Rekomendacja ta wskazuje na możliwość stosowania cytarabiny w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu pierwotnych chłoniaków OUN. W przypadku choroby nawracającej lub postępującej, wysokie dawki cytarabiny lub cytarabina skojarzona z cisplatyną i deksametazonem są jedną z możliwości leczenia.

W publikacji DEGRO 2010 wskazuje się na stosowanie cytarabiny jako jednej z możliwości leczenia przy użyciu chemioterapii, u pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Polska rekomendacja PTOK z 2013 wskazuje na możliwość dokanałowego stosowania arabinozydu cytozyny w przypadku naciekania opon i rozsiewie nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego.

Pozostałe rekomendacje wskazywały na możliwość operacyjnego usunięcia guza, chemioterapię (monoterapia lub terapia wielolekowa) przy użyciu temozolomidu, metotreksatu, bewacyzumabu czy pochodnych nitrozomocznika (terapia PCV: prokarbazyny, lomustyna, winkrystyna; karmustyna, cisplatyna,), napromienianie lub radioterapię.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wykonania rekomendacji	Rekomendacja
ESMO 2014	Glejaki o wysokim stopniu złośliwości	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu publikacji	<p><u>W rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania cytarabiny.</u></p> <p>Zależnie od rodzaju guza wskazuje się na możliwość zastosowania temozolomidu, temozolomidu w skojarzeniu z radioterapią; (neo)adjuwantowa terapia PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna). Nawracające nowotwory: brak ustalonej procedury postępowania. W wyniku zastosowania PCV lub monoterapii nitrozomocznikiem możliwe jest osiągnięcie podobnych wskaźników kontroli nowotworu w porównaniu z TMZ. W randomizowanych badaniach z nawracającym glejakiem nie udało się wykazać wymiernej skuteczności przeciwnowotworowej erlotynibu czy imatynibu. Wysoki odsetek odpowiedzi obserwowano w wyniku podania bewacyzumabu (z/bez irynotekanu), jednak efekt ten jest często krótkotrwały i może być spowodowany wyłącznie zmianą przepuszczalności naczyniowej; wpływ na długość życia pozostaje nieznana.</p>
NCCN 2014	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów o niskiej jakości, jednak istnieje jednolite porozumienie NCCN co do właściwości interwencji	<p>Pierwotne i przerzutowe guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę, począwszy od pierwotnych – np. gwiaździka, rzadkiego, nieinwazyjnego i chirurgicznie uleczalnego, do glejaka wielopostaciowego, który jest wysoce inwazyjny i praktycznie nieuleczalny; do wtórnych, gdzie może być jeden lub dziesiątki przerzutów do mózgu i może być złośliwy, który jest silnie reagujących a bo wysoce oporny na działanie promieniowania lub chemioterapii.</p> <p>Z powodu tego wyraźnego zróżnicowania leczenie guzów mózgu wymaga starannego i indywidualnego podejścia. Stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgiczne usunięcie, stereotaktyczne, - napromienianie, - chemioterapię. <p>W nowotworach OUN ograniczone zastosowanie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> -temozolomid, pochodne nitrozomocznika, PCV (lomustyna, prokarbazyna, winkrystyna), pochodne platyny; irinotekan, etopozyd, bewacyzumab, - wszczepianie biodegradowalnych polimerów z karmustyną, - radiochemoterapia. <p>W przypadku pierwotnych chłoniaków OUN podstawowe leczenie obejmuje wysokie dawki metotreksatu w skojarzeniu z cytarabiną lub winkrystyną, prokarbazyną, cytarabiną i rytuksymabem.</p> <p>W przypadku choroby nawracającej lub postępującej temozolomid, pochodne nitrozomocznika czy wysokie dawki cytarabiny są jedną z możliwości leczenia, obok wysokich dawek metotreksatu czy cytarabiny skojarzonej z cysplatiną i deksametazonem.</p> <p>W leczeniu przerzutów do opony miękkiej stosuje się cytarabinę lub jej liposomalną postać, jako chemioterapię intra-CSF.</p>
PTOK 2013, Polska	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literaturowego	<p>Chemioterapia (CTH) w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie, co wiąże się z niską chemowrażliwością pierwotną (wyjątek stanowią zarodczaki, PNET, chłoniaki, skąpodrzewiaki anaplastyczne), wczesną chemioopornością wtórną i obecnością bariery krew - mózg oraz neurotoksycznością niektórych leków cytotoxycznych i ich niekorzystnymi interakcjami z innymi lekami (np. leki przeciwdrgawkowe) i/lub radioterapią (RTH). Do grupy leków przenikających we względnie wysokim stopniu przez barierę krew–mózg należą pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna, nimustyna), prokarbazyna i temozolomid.</p> <p>W glejakach chemioterapię z założeniem paliatywnym można rozważać w wybranych przypadkach nawrotów (indywidualne wskazania) po wyczerpaniu możliwości chirurgii i RTH u chorych rokujących przeżycie na poziomie przynajmniej 3 miesięcy. Nie wykazano przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią (wyjątek stanowią skąpodrzewiaki anaplastyczne i stosowanie schematu PCV). W monoterapii jest zalecane stosowanie lomustyny w dawce 100-130 mg/m² p.o. (co 6 tygodni) lub karmustyny w dawce 200-240 mg/m² i.v. jednorazowo lub 80 mg/m² i.v. przez 3 kolejne dni (co 6 tygodni) oraz w wybranych przypadkach temozolomidu w dawce 200 mg/m² p.o. przez 5 kolejnych dni (co 4 tygodnie). Schemat PCV wykorzystywany w leczeniu skąpodrzewiaków zawiera lomustynę (110 mg/m² p.o. w dniu 1.), prokarbazynę (60 mg/m² p.o. w dniach 8.-21.) i</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wykonania rekomendacji	Rekomendacja
			<p>winkrystynę (1,4 mg/m² – maksymalnie 2 mg – w dniach 8. i 29.; cykle powtarzane co 6–8 tygodni).</p> <p>W pierwotnych chłoniakach OUN i niektórych nowotworach z pierwotnych komórek rozrodczych CTH jest zasadniczą częścią leczenia skojarzonego, a w skąpodrzewiakach i niektórych nowotworach zarodkowych może być elementem leczenia radykalnego. Wyniki randomizowanego badania wykazały wyższą skuteczność pooperacyjnej RTH i jednoczesnej CTH temozolomidem z kontynuacją stosowania tego leku przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioradioterapii (CRTH) u chorych na glejaka wielopostaciowego (znamienne różnice zarówno w zakresie wskaźników odpowiedzi, jak i czasu przeżycia), co uzasadnia stosowanie wymienionej chemioradioterapii w klinicznej praktyce. Wartość skojarzonego leczenia jest wyższa w przypadku metylacji promotora genu MGMT.</p> <p>W przypadkach PNET należy rozważyć stosowanie długotrwałej CTH wielolekowej, która powinna poprzedzać RTH (2-4 cykle przed napromienianiem).</p> <p>Doguzowa lub przetętnicza CTH w nowotworach OUN ma charakter doświadczalny, natomiast stosowanie dokanałowe (najczęściej metotreksat i arabinozyd cytozynny) jest wskazane w naciekanii opon i rozsiewie nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego.</p>
<p>NGC 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> American Association of Neurological Surgeons (AANS) Board, the Congress of Neurological Surgeons (CNS) Executive Committee, AANS/CNS Joint Tumor Section Executive Committee</p>	<p>Rola wschodzących i eksperymentalnych terapii w nowotworach przerzutowych mózgu</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie publikacji odnalezionych po przeszukaniu elektronicznych baz danych oraz ręcznym przeszukaniu literatury opublikowanej</p>	<p><u>W rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania cytarabiny.</u></p> <p>Rozważa się możliwość stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników uwrażliwiających napromienianie: Motexafin-gadolinium, Efaproxiral - brachyterapię (do rozważenia): lokalne napromienianie, lokalna chemioterapia - nowe cząsteczki : temozolomid, fotemustyna <p>Leczenie ukierunkowane molekularnie: gefitynib, bewacyzumab</p>
<p>CGRC 2011*</p>	<p>Rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z glejakiem</p>	<p>Brak opisu metodologii</p>	<p><u>W rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania cytarabiny.</u></p> <p>Pacjentom z GBM spełniającym kryteria włączenia należy oferować terapie eksperymentalne w ramach badań klinicznych. W przypadku braku badań można rozważyć zastosowanie terapii systemowej, w tym ponowne zastosowanie temozolomidu (rekomendacja typu B) i leczenie anty-angiogenne, takie jak bewacyzumab (rekomendacja typu B). CGRC podkreśla, iż terapia anty-angiogenna wydłuża przeżycie wolne od progresji (a nie całkowite przeżycie) oraz fakt, iż wyniki wstępnych badań wskazują na możliwość zmiany fenotypu glejaków na bardziej skłonny do infiltracji. Konieczne są dalsze badania w celu klaryfikacji efektywności klinicznej leków anty-angiogennych, stosowanych w monoterapii i skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią.</p>
<p>ESMO 2010</p>	<p>Rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu publikacji</p>	<p><u>W rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania cytarabiny.</u></p> <p>Bewacyzumab (+/- irynotekan) może być stosowany, jako terapia zmniejszająca dawkę podawanych steroidów. Niemniej jednak efekt zazwyczaj jest krótkotrwały, a wpływ na spodziewaną długość życia jest nieznan [III, C]. W związku z brakiem rejestracji EMA dla stosowania bewacyzumabu w nawracającym gwiaździaku należy rozważyć ponowną operację nowotworu [IV, C]</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wykonania rekomendacji	Rekomendacja
DEGRO 2010 Expert panel of the German Society of Radiation Oncology	Rekomendacja postępowania w przypadku radioterapii paliatywnej u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu i nowotworowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu krajowych i międzynarodowych rekomendacji, wyników badań randomizowanych i analiz retrospektywnych	Leczenie paliatywne jest leczeniem objawowym i ma na celu poprawę lub stabilizację stanu neurologicznego pacjenta, jego jakości życia oraz wydłużenie okresu przeżycia. W przypadku pacjentów z nowotworami przerzutowymi mózgu decyzja o leczeniu powinna być podjęta na podstawie stanu pacjenta, ocenionego np. przy użyciu skali Karnofsky'ego (KPA). Stopień rozwoju choroby oraz ocena w skali KPA określa czy usunięcie guza, radiochirurgia/ radioterapia stereotaktyczna lub radioterapia całego mózgu (WBRT) są możliwe. Przy odpowiedniej terapii okres przeżycia może wynosić do 3 lat. U pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon miękkich, leczenie jest najbardziej wskazane w przypadku pozytywnych wyników cytologii lub w przypadku odpowiednich objawów. Radioterapia oraz chemioterapia przy użyciu metotreksatu, tiotepy lub cytarabiny są skutecznymi metodami leczenia i mogą wydłużyć okres przeżycia od kilku tyg. do 4-6 mies.
ACN 2009, Australia <u>Źródła finansowania:</u> Mr Steven Newton i Cancer Council Australia	Rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z glejakami	Rekomendacja wydana w oparciu o publikacje na poziomie wiarygodności ocenionym wg klasyfikacji ACN	<u>W rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania cytarabiny.</u> Skojarzenie chemioterapii i czynnika antyangiogenego stosuje się w leczeniu nawracających gwiaździaków wysokiego stopnia. W nawiązaniu do wyników badania Vredenburgh 2007 ACN stwierdza, iż skojarzenie bewacyzumabu i irinotekanu w terapii nawracających gwiaździaków III i IV stopnia (HGG) – głównie GBM po niepowodzeniu terapii temozolomidem z radioterapią – jest obiecującą opcją, jednakże wymaga dalszych badań. Chemioterapia wykazuje niewie ką aktywność w tej populacji, jednakże zaleca się jej stosowanie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Decyzję o jej zastosowaniu należy podjąć po rozważeniu korzyści i ryzyka oraz możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych.

*Brak dostępu do pełnego tekstu rekomendacji – źródło: Raport AOTM-BP-431-20/2014

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 28.11.2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych cytarabiny liposomalnej w leczeniu nowotworów złośliwych mózgu. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *DepoCyte, cytarabine*.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania DepoCyte (cytarabiny liposomalnej) w leczeniu nowotworów złośliwych mózgu.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. w ramach wskazań rejestracyjnych i pozarejestracyjnych

przedstawiono w tabeli poniżej. Produkt DepoCyte należy do grupy limitowej 1011.2 Cytarabinum depocyte i jest finansowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniach określonych stanem klinicznym (zgodnie z załącznikiem C.15):

- ICD-10 C50 – Nowotwór złośliwy sutka (C50.0-C50.6, C50.8-9);
- ICD-10 C81 – Choroba Hodgkinga (C81.0-C.81.3, C81.7, C81.9);
- ICD-10 C82 – Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (C82.0 – C82.2, C82.7, C82.9);
- ICD-10 C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozsiane (C83.0-C83.9);
- ICD-10 C84 – Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84.0 – C84.5);
- ICD-10 C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (C85.0, C85.1, C85.7, C85.9);
- ICD-10 C91 – Białaczka limfatyczna (C91.0-C91.5, C91.7, C91.9);
- ICD-10 C92 – Ostra białaczka szpikowa (C92.0-C92.5, C92.7, C92.9)
- ICD-10 C96.3 – Prawdziwy błoniak histocytowy

Tabela 6. Finansowanie rozważanego produktu leczniczego w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ [PLN]	CDB [PLN]	Limit [PLN]	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg 1 fioł.a 5 ml	6 318,00	6 633,90	6 633,90	Załącznik C.15	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych stanem klinicznym w zakresie ICD-10 C71 finansowane są również następujące substancje czynne:

- bleomycin sulphate
- carboplatinum
- cisplatinum
- cyklofosfamidum
- cytarabinum
- dacarbazinum
- doxorubicinum
- etoposidum
- hydroxycarbamidum
- ifosfamidum
- irinotecanum
- methotrexatum
- thiotepum
- vinblastinum
- vincristinum
- vinorelbinum
- temozolomidum.

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dane przekazane przez NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ dla substancji czynnej cytarabinum, dotyczące wartości wykonanych świadczeń, liczby pacjentów, którym rozliczono substancje czynne według załącznika w ramach programów lekowych albo chemioterapii w okresie od stycznia 2012 do września 2014.

Tabela 7. Liczba pacjentów i wartość refundacji leku cytarabinum w latach 2012-2014 na podstawie danych NFZ

Rok	Nazwa międzynarodowa	Rozpoznanie główne	Liczba pacjentów	Wartość świadczeń [PLN]
2012	Cytarabinum	C71.7	1	3,33

Zgodnie z danymi z powyższej tabeli cytarabina była finansowana u jednego pacjenta w rozpoznaniu o kodzie ICD10: C71.7 (nowotwór złośliwy mózgu – pień mózgu) w roku 2012 na łączną kwotę 3,33 PLN. W materiałach przekazanych przez NFZ nie doprecyzowano jednak, czy dane te dotyczą cytarabiny liposomalnej, będącej przedmiotem zlecenia.

Dane pochodzące z komunikatów NFZ

Informacje dotyczące całkowitych wydatków na finansowanie leku DepoCyte ze środków publicznych w Polsce uzyskano korzystając z danych przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych.

Tabela 8. Liczba opakowań i wartość refundacji leku DepoCyte w latach 2012-2014

Przedział czasowy	styczeń – grudzień 2012	styczeń – grudzień 2013	styczeń - sierpień 2014
Liczba opakowań	348,476	887,559	573,02
Wartość refundacji [PLN]	2 170 317,76	5 863 664,10	3 763 473,38

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania cytarabiny liposomalnej (DepoCyte) w leczeniu nowotworów złośliwych mózgu (ICD-10 C71), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz the Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: pacjenci z nowotworami złośliwymi mózgu (ICD-10 C71),

Interwencja: cytarabina liposomalna (DepoCyte) podawana dokanałowo,

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań: nie ograniczono

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28 listopada 2014 roku. Zastosowane w bazach strategię wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8. Załączniki.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono:

- 1 przegląd niesystematyczny:
 - *Conroy 2010* – badanie miało na celu zidentyfikowanie potencjalnie odpowiednich dokanałowych terapii rdzeniaka stosowanych u dzieci - wśród analizowanych leków wymieniono cytarabinę liposomalną,
- 3 badania retrospektywne:
 - *Navajas 2012, Benesch 2009 oraz Lasalletta 2009.*
- 3 opisy przypadków:
 - *Passarin 2009, Lasalletta 2007 oraz Mastronuzzi 2013,*

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie *ClinicalTrials.gov* (data dostępu 3.12.2014 r.) w celu odnalezienia trwających bądź ukończonych badań klinicznych dla DepoCyte (cytarabina liposomalna) w populacji chorych na nowotwory złośliwe mózgu.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

Pacjenci włączeni do przedstawionych poniżej badań byli zdiagnozowani ze schorzeniami będącymi w zakresie zleconego wskazania, tj. C71.0 nowotwory złośliwe mózgu, jednakże należy zaznaczyć, że u części pacjentów w badaniach występowały również nowotwory pierwotne lub przerzuty nowotworów do opon mózgowo-rdzeniowych, w tym opon miękkich, które są klasyfikowane wg. ICD-10 jako C70.

Tabela 9. Przeglądy niesystematyczne

Publikacja	Rodzaj badania	Wyniki / Wnioski autorów
Conroy 2010 Źródło finansowania: the Children's Brain Tumour Research Centre at the University of Nottingham	Przegląd literatury (Medline, Embase) oraz konsultacje z wytwórcami leków w celu wypracowania kryteriów klinicznych, biologicznych, fizykochemicznych oraz farmaceutycznych parametrów cechujących optymalną chemioterapię dokanałową w leczeniu rdzeniaka u dzieci. Następnie przeprowadzono przegląd dostępnych preparatów w chemioterapii pod względem opracowanych kryteriów.	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 126 leków będących potencjalnie odpowiednimi dokanałowymi terapiami rdzeniaka u dzieci. 99 z nich zostało odrzuconych ze względu na toksyczność, szczególnie neurotoksyczność, potrzebę aktywacji wątrobowej leku oraz brak skuteczności w leczeniu guzów. W wyniku weryfikacji do głównej analizy włączono 27 leków, z czego 12 zostało wybranych jako odpowiednie do dalszych badań klinicznych, natomiast 15 było wybranych jako odpowiednie do badań przedklinicznych.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu odnoszące się do dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> Liposomalna cytarabina jest obecnie poddawana badaniom II fazy u dzieci z guzami mózgu i rozsianiem w oponach miękkich; liposomalna cytarabina jest obecnie łączona ze znaczną neurotoksycznością, szczególnie u pacjentów dorosłych leczonych równocześnie z systemową cytarabiną. Może być tolerowana lepiej u dzieci; rekomendowane jest równoczesne leczenie kortykosteroidami, konieczne są dodatkowe badania w celu wypracowania optymalnej terapii tym lekiem.

Odnaleziony przegląd niesystematyczny *Conroy 2010* miał na celu zidentyfikowanie potencjalnie odpowiednich dokanałowych terapii rdzeniaka u dzieci. W odniesieniu do liposomalnej cytarabiny zaznaczono, iż jest ona obecnie poddawana badaniom II fazy u dzieci z guzami mózgu i rozsianiem w oponach miękkich. Zwrócono również uwagę, iż cytarabina liposomalna jest łączona ze znaczną neurotoksycznością, szczególnie u pacjentów dorosłych leczonych równocześnie z systemową cytarabiną. Stwierdzono, iż konieczne są dodatkowe badania w celu wypracowania optymalnej terapii tym lekiem.

Tabela 10. Badania retrospektywne / opisy przypadków / badania kwestionariuszowe

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
Badania retrospektywne				
Navajas 2012	Badanie retrospektywne przeprowadzone w 9 ośrodkach w latach 2005-2008	<p>Pacjenci (n=20) ≤18 r. ż. z pierwotnym nowotworem OUN, oraz z zajęciem opon miękkich występującym <i>de novo</i> (n=12) lub jako nawrót choroby (n=8), u których wcześniej nie stosowano cytarabiny liposomalnej. Diagnoza została potwierdzona cytologią, obrazem MRI (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>) lub CT (ang. <i>Computer Tomography</i>). Wśród pacjentów było 8 dziewcząt oraz 12 chłopców. Średnia wieku wynosiła 7,3 lat (8 miesięcy – 18 lat).</p> <p>Rodzaje nowotworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> rdzeniak zarodkowy- 10 pacjentów, wyściółczak- 5 pacjentów (w tym 1 pacjent z wyściółczakiem anaplastycznym), prymitywny guz neuroektodermalny - 3 pacjentów, 	<p>Schemat dawkowania (lek podawano częściej doleżdziwo niż przez zbiornik Ommaya):</p> <ul style="list-style-type: none"> cytarabina liposomalna: 35 mg (jedna dawka) 1x na 14 dni (w sumie 2 dawki), cytarabina liposomalna: 35 mg (jedna dawka) 1x na 14 dni (w sumie 3 dawki) - leczenie konsolidacyjne, cytarabina liposomalna: 35 mg (jedna dawka) 1x na 28 dni (w sumie 5 dawek)- leczenie podtrzymujące. <p>Dawka była zmniejszona do 20 lub 25 mg u pacjentów ≤4 r. ż. i zwiększona do 50 mg u 3</p>	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 58% (CR, PR); CR- 5 pacjentów, PR- 6 pacjentów, SD- 3 pacjentów, PD- 5 pacjentów, odpowiedź cytologiczną stwierdzono u 7 z 10 pacjentów (70%), <u>przewidywany</u> na podstawie uzyskanych danych średni czas progresji wynosił przynajmniej 180 dni (12-869 dni), u 11 na 20 pacjentów wystąpiły działania niepożądane, 1 pacjent musiał przerwać udział w badaniu z

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<ul style="list-style-type: none"> inne (nietypowy teratoid mięśni prążkowanych - 1 pacjent, zarodkowy guz wewnątrzczaszkowy- 1 pacjent). 	<p>z 4 pacjentów > 12 r. ż.</p> <p>Wszyscy pacjenci (oprócz jednego) otrzymywali równolegle deksametazon jako profilaktykę przeciwko zapaleniu pajęczynówki.</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź neurologiczna (definiowana jako: CR- <i>Complete Response</i>, całkowite ustąpienie objawów neurologicznych; PR- <i>Partial Response</i>, ustąpienie przynajmniej 50% objawów neurologicznych na co najmniej 2 tyg.; SD- <i>Stable Disease</i>, brak zmian w stanie neurologicznym; PD- <i>Progressive Disease</i>, progresja objawów neurologicznych lub pojawienie się nowych), odpowiedź cytologiczna (brak złośliwych komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym) - oceniana u części pacjentów. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do progresji neurologicznej (definiowanej jako pojawienie się nowych lub pogorszenie już występujących objawów neurologicznych lub śmierć), działania niepożądane, stan sprawności oceniano jako: lepszy, bez zmian lub gorszy, używając skali Karnofsky'ego (pacjenci >16 r. ż.) lub skali Lansky'ego (pacjenci ≤16 r. ż.)- ocena przed i po każdym etapie leczenia. 	<p>powodu wystąpienia zespołu ogona końskiego, związanego z postępowaniem choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> u 2 pacjentów wystąpiło zapalenie pajęczynówki (pomimo profilaktycznego przyjmowania deksametazonu), najczęściej występującym skutkiem niepożądanym był ból głowy (wystąpił u 7 pacjentów), zaobserwowano występowanie neurologicznych działań niepożądanych u 4 pacjentów (deficyty neurologiczne, niedowład połowiczny, parastezje) jednak niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie, czy były one związane z leczeniem czy z rozwijającą się chorobą (3 z nich zmarło w wyniku progresji zmian nowotworowych). <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie cytarabiną liposomalną było skuteczne i stosunkowo dobrze tolerowane wśród pacjentów. wymagane są dalsze badania kontrolne pod kątem obserwowanych neurologicznych działań niepożądanych.
<p>Benesch 2009</p> <p>Brak danych dotyczących źródeł finansowania</p>	<p>Badanie retrospektywne, wielośrodkowe (6 ośrodków pediatrycznych)</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i toksyczności</p>	<p>Dzieci i młodzież z opornymi lub nawracającymi nowotworami złośliwymi mózgu.</p> <p>Do badania włączono 19 uporczywie leczonych pacjentów (14 chłopców oraz 5 dziewcząt, mediana wieku w czasie diagnozy wynosiła 8,5 roku (1,4-22 lata). Wszyscy pacjenci mieli nawrót choroby lub byli oporni na I lub II linię leczenia (chemioterapię lub radioterapię).</p>	<p>Dokanałowa liposomalna cytarabina (Depocyte)</p>	<p>Pacjenci otrzymali łącznie 88 dokanałowych iniekcji liposomalną cytarabiną (zakres dawki 20-50 mg) łącznie z dodatkowym podaniem deksametazonu w ramach profilaktyki. Mediana liczby dawek na pacjenta wynosiła 4 (zakres 1-10). Czas trwania leczenia wahał się od 0,5 – 10 miesięcy.</p> <p>U 11 pacjentów (57,9%) nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane. U 8 pacjentów (42,1%)</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
	dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej (Depocyte)	<p>W populacji pacjentów zdiagnozowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opornego, nawracającego rdzeniaka (12 pacjentów); • mieszanego guza zarodkowego (2 pacjentów); • niedojrzałego guza neuroektodermalnego mostu (OUN, 1 pacjent); • wyściółczaka anaplastycznego (1 pacjent); • skąpodrzewiaka anaplastycznego (1 pacjent); • atypowego nowotworu teratoidnego (rabdoidnego) (ATRT, ang. <i>atypical teratoid rhabdoid tumor</i>, 1 pacjent); • oponiaka brodawkowego rabdoidnego (1 pacjent). <p>18 pacjentów otrzymało dodatkowo systemową radiochemioterapię.</p>		<p>wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane – u dwóch pacjentów objawy te zostały powiązane z progresją choroby. U 4 pacjentów zaobserwowano objawy zapalenia pączętnówki, które spowodowały przerwanie leczenia u 2 pacjentów. 1 z pacjentów doświadczył drgawek po 16 dniach od podania siódmej dawki cytarabiny (pacjentowi podano fenobarbital, po którym drgawki ustały).</p> <p>U 2 pacjentów obserwowano mniej typowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: ataksja, letarg, niewyraźna mowa, problemy z pamięcią.</p> <p>Mediana czasu pomiędzy ostatnią dawką dokanałową cytarabiny liposomalnej, a ostatnim badaniem kontrolnym wynosiła 0,76 roku (zakres 0,03 – 3,17 lat). W momencie przygotowywania publikacji 13 pacjentów żyło, w tym 3 z nich było w stanie kompletnej remisji. Sześciu pacjentów zmarło z powodu podstawowej choroby.</p> <p>Leczenie dokanałową liposomalną cytarabiną było dwukrotnie przerywane ze względu na zdarzenia niepożądane.</p> <p>Wnioski autorów: Jakkolwiek dokanałowa cytarabina liposomalna była dobrze tolerowana, powinna być ostrożnie stosowana wyłącznie z profilaktyką deksametazonem u uporczywie leczonych pacjentów z nawracającymi guzami mózgu. W celu oceny skuteczności leczenia niezbędne są prospektywne badania II fazy.</p>
<p>Lassaletta 2009</p> <p><i>Brak danych dotyczących źródeł finansowania</i></p>	<p>Badanie retrospektywne Cel badania: ocena profilu bezpieczeństwa i toksyczności dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej</p>	<p>Pacjenci <4 roku życia z nowotworami złośliwymi mózgu. Do badania włączono 9 pacjentów, w tym 2 chłopców oraz 7 dziewcząt, mediana wieku wynosiła 26 miesięcy (zakres 8-45 miesięcy). W populacji pacjentów zdiagnozowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyściółczaka (3); • obwodowy niedojrzały guz neuroektodermalny (PNET, ang. <i>peripheral primitive neuroectodermal tumor</i>) (2); • rdzeniak; • atypowy nowotwór teratoidny (rabdoidny) (ATRT, ang. <i>atypical teratoid rhabdoid tumor</i>); • chłoniak mózgowy, 	<p>Cytarabina liposomalna (DepoCyte, Mundipharma Vienna, Austria) podawana dokanałowo w dawkach 20 mg oraz 35 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Jeżeli wystąpiła odpowiedź na leczenie po 3-4 dawce, liposomalna cytarabina była podawana co 4 tygodnie. W przypadku braku odpowiedzi i braku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawka była podawana co 2 tygodnie.</p> <p>Wraz z podaniem dokanałowym podawano dożylnie propofol i fentanyl.</p> <p>Dodatkowo podawano deksametazon (i.v. lub p.o.) w celu profilaktyki zapalenia</p>	<p>Leczenie cytarabiną liposomalną otrzymało 8 pacjentów (w tym 5 pacjentów jako pierwsze leczenie oraz 3 pacjentów, jako leczenie po nawrocie choroby). 1 pacjent otrzymał cytarabinę liposomalną w ramach profilaktyki.</p> <p>W badaniu podano łącznie 44 dawki cytarabiny liposomalnej (mediana równa 6, zakres 1-7 dawek). jedynie 2 pacjentów otrzymało radioterapię OUN.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali systemową chemioterapię, jeden pacjent został poddany autologicznemu przeszczepowi komórek krwiotwórczych.</p> <p>Mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 14 miesięcy (zakres 1-25 mies.).</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		<ul style="list-style-type: none"> mięsak prążkowanokomórkowy z inwazją na centralny układ nerwowy. 	pajęczynówki.	<p>Wyniki:</p> <p>Nie zaobserwowano komplikacji podczas podawania dokanałowego cytarabiny liposomalnej.</p> <p>U 8 pacjentów (89%) wystąpiła wstępna poprawa objawów klinicznych potwierdzona badaniem MRI. Jakkolwiek, u 3 pacjentów wystąpiła progresja guza pomimo leczenia cytarabiną liposomalną.</p> <p>Mediana PFS wyniosła 12 miesięcy (zakres 0-25 mies.). W momencie tworzenia publikacji 5 pacjentów żyło. 4 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.</p> <p>Neurologiczne zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem cytarabiny liposomalnej zostały zaobserwowane u 5 pacjentów (55,6%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa niż wcześniej raportowana w populacji pacjentów starszych niż 3 lata. U najmłodszego pacjenta, zdarzenia niepożądane były łagodne – drażliwość przez 24 h po podaniu dawki. U dwóch pacjentów rozwinęło się chemiczne zapalenie pajęczynówki – tych dwóch pacjentów musiało przerwać leczenie ze względu na objawy niepożądane. U kolejnego pacjenta wystąpiły drgawki po 4 dobrze tolerowanych dawkach. Jeden pacjent z obwodowym niedojrzałym guzem neuroektodermalnym, po jednej dawce cytarabiny liposomalnej doświadczył krzyżowej radikulopatii z nieodwracalnym syndromem końskiego ogona (zespół equine), niewydolności oddechowej oraz progresji guza, która doprowadziła do śmierci po 12 dniach od podania dawki. Odnosnie nieneurologicznych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano hematologicznych lub nerkowych toksyczności związanych z liposomalną cytarabiną.</p> <p>Wnioski autorów: W badaniu wykazano prawdopodobną użyteczność dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej u dzieci w wieku poniżej 4 lat z nowotworami złośliwymi mózgu. Potrzebne są prospektywne badania w celu oceny optymalnego dawkowania i skuteczności stosowania cytarabiny liposomalnej u dzieci ze złośliwymi nowotworami mózgu.</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
Opisy przypadków				
<p>Mastronuzzi 2013</p>	<p>Opis przypadków</p>	<p>3 pacjentów (w wieku 6, 17 i 6 lat) z rdzeniakiem zarodkowym opon mózgowo-rdzeniowych i/lub płynu mózgowo-rdzeniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent I - u pacjenta zastosowano wcześniej operacyjne usunięcie guza, pierwszą i drugą linię chemioterapii oraz radioterapię (dwa nawroty choroby) • pacjent II - u pacjenta zastosowano wcześniej operacyjne usunięcie guza, chemioterapię pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia (dwa nawroty choroby), • pacjent III - u pacjenta zastosowano wcześniej operacyjne usunięcie guza, pierwszą i drugą linię chemioterapii (jeden nawrót choroby). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytarabina liposomalna: 2 mg/kg/dawkę 1x na 15 dni (dawka maksymalna: 35 mg pacjenci <13 r. ż., 50 mg- pacjenci ≥ 13 r. ż.), terapia dooponowa, • deksametazon: 0,15 mg/kg/dawkę 2x dziennie, doustnie, przez 5 dni (profilaktycznie przeciw zapaleniu pajęczynówki), • równoległa chemioterapia przy użyciu cisplatyny, lomustyny i winkrystyny (co 6 tyg.) lub sorafenibu (pacjent 2.), • co najmniej co 2 miesiące oceniano jakość życia pacjentów (QoL). 	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pacjent I</u> dobrze znosił terapię; po pierwszym podaniu leku wystąpił łagodny ból; zaobserwowano dobrą jakość życia pacjenta; badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykazały brak obecności komórek nowotworowych; zaobserwowano odpowiedź na leczenie w obrazie MRI (po 3 miesiącach); postęp choroby nastąpił po 4 miesiącach dobrego stanu klinicznego; • <u>pacjent II</u> dobrze znosił terapię; nie zaobserwowano komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym; pacjent nie wymagał transfuzji i był w stanie wykonywać codzienne czynności; obraz MRI wykonany po 3 dawce leku wykazał stabilny stan choroby; objawy progresji nastąpiły po 5 miesiącach; • <u>pacjent III</u> dobrze znosił terapię; z powodu niskiego poziomu płytek krwi oraz gorączki neutropenicznej (mimo tego, że cytarabina liposomalna może wykazywać toksyczny wpływ na układ krwionośny, autorzy badania stwierdzili, że zaburzenia te były związane z chemioterapią systemową), pacjent wymagał transfuzji krwi; obraz MRI wykonany po 5 miesiącach wykazał stabilny stan objęcia chorobą opon mózgowo-rdzeniowych, pomimo rozwoju zmian parenchymalnych; pacjent pozostał przy życiu przez 11 miesięcy, w trakcie których zaobserwowano niewiele kąt progresję choroby; <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich pacjentów osiągnięto czas przeżycia wolny od progresji trwający od 4 do 11 miesięcy, z dobrym wskaźnikiem QoL, • leczenie cytarabiną liposomalną było dobrze tolerowane, • leczenie cytarabiną liposomalną skojarzoną z innymi lekami systemowymi jest ważnym elementem w kontrolowaniu objęcia przez rdzeniaka zarodkowego opon mózgowo-rdzeniowych; • wymagane są dalsze badania dotyczące

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
Passarin 2009	Opis przypadku	<p>W lipcu 2005 r. wykonano MRI 43-letniemu mężczyźnie, z trwającymi przez 5 miesięcy zawrotami głowy, chodem ataktycznym oraz okresowymi zaburzeniami widzenia. W badaniu wykryto nieulegającą wzmocnieniu organiczną zmianę chorobową w prawym konarze mózdzku. Pacjent przeszedł operację, w trakcie której dokonano częściowej resekcji guza. Badanie histopatologiczne wykazało, że był to gwiaździak II stopnia złośliwości (wg klasyfikacji WHO) z komponentami skąpodrzewiaka.</p> <p>Po operacji stan pacjenta poprawił się. Kontrola polegała na wykonaniu MRI co 3 miesiące.</p> <p>W lipcu 2006 r. pacjent został ponownie przyjęty do szpitala z takimi objawami jak: zawroty głowy, ataksja, zaburzenia widzenia. MRI mózgu oraz kręgosłupa wykazało rozprzestrzenienie guzowate nowotworu w pniu mózgu, mózdzku, komorach mózgu oraz oponach miękkich. Pacjent otrzymał pełną radioterapię (30 Gy przez 10 dni), jednak MRI wykonane po dwóch miesiącach wykazało dalsze rozprzestrzenienie się zmian nowotworowych na opony miękkie, miąższ oraz ekspansję zmian na szyjną oraz piersiową część rdzenia kręgowego. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało wysokie stężenie białka, niskie stężenie glukozy oraz obecność komórek złośliwych dla GFAP. Przez wzgląd na młody wiek pacjenta, wysoki wynik w skali sprawności Karnofsky'ego (KPA, wyn k > 70) oraz obraz histologiczny nowotworu postanowiono zastosować kombinowaną chemioterapię (ogólnoustrojową oraz dokonałową).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • temazolomid 200 mg/m² (przez 5 dni co 28 dni) oraz • cytarabina liposomalna (doleżdżiowo: faza indukcji - dwie dawki 50 mg co 2 tyg., faza konsolidacji – 4 dawki co 2 tyg., a następnie 2 dawki co 4 tyg., leczenie podtrzymujące – co 4 tyg.) <p>Dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon (0,15 mg/kg i.v. co 12 godz. od dnia przed podaniem cytarabiny liposomalnej, do czterech dni po jej podaniu) 	<p>długofalowej skuteczności terapii, toksycznego wpływu na układ nerwowy oraz określenia najefektywniejszego połączenia z innymi lekami systemowymi;</p> <p>Leczenie trwało 12 miesięcy. Badanie obrazowe przeprowadzono co 3 miesiące oraz jeśli wymagały tego wskazania kliniczne. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonywano każdorazowo przed podaniem cytarabiny liposomalnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po trzech cyklach temozolomidu oraz fazy indukcji cytarabiną liposomalną MRI wykazał zmniejszenie rozpowszechnienia zmian chorobowych podwyściółkowych, natomiast zwiększenie ilości zmian chorobowych w konarach mózdzku, • po dwóch dawkach cytarabiny liposomalnej – brak obecności nowotworowych komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym, • po 12 miesiącach leczenia MRI wykazał cofnięcie się wszystkich zmian nowotworowych zarówno w mózgu jak i rdzeniu kręgowym, brak obecności nowotworowych komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym, • badanie kontrolne po 24 miesiącach: stan pacjenta pozostaje stabilny, bez nawrotu choroby. <p>Leczenie było dobrze tolerowane. Podczas leczenia, u pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich w prawej kończynie dolnej (która została wyleczona poprzez podawanie heparyny drobnocząsteczkowej) oraz napady padaczkowe częściowe (które zostały wyleczone kwasem walproinowym oraz lewetyracetamem).</p> <p>Wg autorów badania, połączenie temozolomidu z cytarabiną liposomalną, może być wartościową opcją terapeutyczną dla pacjentów z LMD powstałym w przebiegu glejaków o niskim stopniu złośliwości.</p>
Lassaletta 2007	Opis przypadku	<p>U 2-letniego chłopca z trwającymi 3 tyg. objawami tj.: kręcz karku, okazjonalnymi wymiotami oraz epizodami drażliwości, podczas CT oraz MRI wykryto zmianę o średnicy 4 cm, umieszczoną w prawym kącie mostowo-mózdzkowym. Dodatkowo zanotowano również rozsianie zmian na opony miękkie. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazało</p>	<p>Chemioterapia ogólnoustrojowa, dwa cykle (drugi cykl rozpoczęto 11 tyg. po zakończeniu pierwszego). Cykl składał się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • winkrystyny - 1,5 mg/m² (w 1., 8., 22. oraz 29. dniu leczenia), 	<p>Pacjent otrzymał wszystkie siedem dawek po 25 mg cytarabiny liposomalnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po pierwszym cyklu chemioterapii oraz po czterech dawkach cytarabiny liposomalnej, zaobserwowano brak oznak zmian nowotworowych w miejscach gdzie

Publikacja	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjentów	Zastosowana interwencja	Wyniki / Wnioski autorów
		obecności nowotworowych komórek złośliwych. Chłopiec przeszedł operację, podczas której dokonano częściowej resekcji guza. W badaniu histopatologiczne zakwalifikowano guz jako wyściółczak o II stopniu złośliwości (wg klasyfikacji WHO). U pacjenta wystąpiły takie powikłania pooperacyjne jak: ataksja, porażenie nerwów czaszkowych (prawego VII, IX i XI). Po zabiegu rozpoczęto chemioterapię.	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyny - 375 mg/m² (w 1. oraz 22. dniu leczenia), • cyklofosfamid - 1 g/m² (w 1. oraz 2. dniu leczenia) oraz • etopozytu - 50 mg/m²/dziennie (od 22. do 42. dnia leczenia). <p>Dodatkowo podawano cytarabinę liposomalną (DepoCyte):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg na 6 dni przed chemioterapią dożylną oraz co dwa tygodnie, • deksametazon (0,15 mg/kg i.v. co 12 godz. od dnia przed podaniem cytarabiny liposomalnej, do czterech dni po jej podaniu). 	<p>pierwotnie występowały oraz w rdzeniu kręgowym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • po zakończeniu leczenia odnotowano kompletną remisję, bez obecności guza, czy przerzutów. <p>Po trzeciej dawce pacjent skarżył się na łagodne bóle głowy. Nie zaobserwowano wystąpienia żadnych innych działań niepożądanych.</p> <p>Wnioski autorów badania: obecnie nie ma złotego standardu postępowania w leczeniu wyściółczaka u małych dzieci. Wyrażają oni pogląd, że cytarabina liposomalna stosowana razem z chemioterapią, może być dobrą alternatywą leczenia, dzięki której będzie można ominąć konieczność zastosowania radioterapii u pacjentów poniżej 3 r.ż.</p>

Badania retrospektywne:

- Do wieloośrodkowego badania retrospektywnego Navajas 2012 zostali włączeni pacjenci (N=20) z pierwotnym nowotworem OUN, oraz z zajęciem opon miękkich występującym *de novo* lub jako nawrót choroby, poniżej 18 r.ż. Cytarabina liposomalna była stosowana dołączkowo. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 58% (CR, PR); całkowita odpowiedź wystąpiła u 5 pacjentów, częściowa odpowiedź u 6 pacjentów, stabilizacja choroby u 3 pacjentów, natomiast progresja choroby wystąpiła u 5 pacjentów. Odpowiedź cytologiczną stwierdzono u 7 z 10 pacjentów (64%). Działania niepożądane wystąpiły u 11 na 20 pacjentów, u 2 pacjentów wystąpiło zapalenie pajęczynówki, a najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy;
- Do wieloośrodkowego badania retrospektywnego Benesch 2009 zostały włączone dzieci (N=19) (mediana wieku 8,5 roku) z opornymi lub nawracającymi nowotworami złośliwymi mózgu. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i toksyczności dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej (Depocyte). U 11 pacjentów (57,9%) nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane. U 8 pacjentów (42,1%) wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane – u dwóch pacjentów objawy te zostały powiązane z progresją choroby. U 4 pacjentów zaobserwowano objawy zapalenia pajęczynówki, które spowodowały przerwanie leczenia u 2 pacjentów. W momencie przygotowywania publikacji 13 pacjentów żyło, w tym 3 z nich było w stanie kompletnej remisji. Sześciu pacjentów zmarło z powodu podstawowej choroby.
- Do badania retrospektywnego Lassaletta 2009 zostało włączonych 9 pacjentów <4 roku życia z nowotworami złośliwymi mózgu. Celem badania była ocena profilu bezpieczeństwa i toksyczności dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej u pacjentów z nowotworami złośliwymi mózgu. Mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 14 miesięcy (zakres 1-25 mies.). Nie zaobserwowano komplikacji podczas podawania dokanałowego cytarabiny liposomalnej. U 8 pacjentów (89%) wystąpiła wstępna poprawa objawów klinicznych potwierdzona badaniem MRI. Jakkolwiek, u 3 pacjentów wystąpiła progresja guza pomimo leczenia cytarabiną liposomalną. Mediana PFS wyniosła 12 miesięcy (zakres 0-25 mies.). W momencie tworzenia publikacji 5 pacjentów żyło. 4 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. Neurologiczne

zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem cytarabiny liposomalnej zostały zaobserwowane u 5 pacjentów (55,6%). U dwóch pacjentów rozwinęło się chemiczne zapalenia pajęczynówki. Odnośnie nieneurologicznych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano hematologicznych lub nerkowych toksyczności związanych z liposomalną cytarabiną.

Opisy przypadków

- W publikacji Mastronuzzi 2013 opisano przypadki 3 pacjentów (w wieku 6, 6 i 17 lat) z rdzeniakiem zarodkowym opon mózgowo-rdzeniowych i/lub płynu mózgowo-rdzeniowego. U pacjentów była stosowana między innymi cytarabina liposomalna podawana dooponowo. U wszystkich pacjentów osiągnięto czas przeżycia wolny od progresji trwający od 4 do 11 miesięcy, z dobrym wskaźnikiem jakości życia.
- W publikacji Passarin 2009 opisano przypadek 43-letniego pacjenta z przerzutowym gwiaździakiem II stopnia. U pacjenta stosowano między innymi cytarabinę liposomalną (dodatkowo temozolomid oraz deksametazon). Leczenie trwało 12 miesięcy. Po trzech cyklach temozolomidu oraz fazie indukcji cytarabiną liposomalną MRI wykazał zmniejszenie rozpowszechnienia zmian chorobowych podwyściółkowych, natomiast zwiększenie ilości zmian chorobowych w konarach mózdzku po 12 miesiącach leczenia MRI wykazał cofnięcie się wszystkich zmian nowotworowych zarówno w mózgu jak i rdzeniu kręgowym, brak obecności nowotworowych komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym badanie kontrolne po 24 miesiącach: stan pacjenta pozostaje stabilny, bez nawrotu choroby. Podczas leczenia, u pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich w prawej kończynie dolnej oraz napady padaczkowe częściowe.
- W publikacji Lassaletta 2007 opisano przypadek 2-letniego chłopca z wyściółczakiem o II stopniu złośliwości. U pacjenta zastosowano chemioterapię ogólnoustrojową oraz dodatkowo cytarabinę liposomalną z deksametazonem. Po pierwszym cyklu chemioterapii oraz po czterech dawkach cytarabiny liposomalnej, zaobserwowano brak oznak zmian nowotworowych w miejscach gdzie pierwotnie występowały oraz w rdzeniu kręgowym. Po zakończeniu leczenia odnotowano kompletną remisję, bez obecności guza, czy przerzutów. Po trzeciej dawce pacjent skarżył się na łagodne bóle głowy. Nie zaobserwowano wystąpienia żadnych innych działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania trwających i zakończonych badań dla cytarabiny liposomalnej przeprowadzonego w bazie *clinicaltrials.gov*.

Tabela 11. Wyniki przeszukania bazy *www.clinicaltrials.gov* w zakresie badań klinicznych, w których zastosowano ocenianą technologię medyczną

Opis/Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Uwagi
Badanie ma na celu zweryfikować skuteczność nowej opcji leczenia dla osób z nawracającym glejakiem wielopostaciowym.	18-85 r.ż.	cytarabina liposomalna + temozolomid	Zakończono	Nr badania: NCT01044966, badanie I i II fazy, planowana data zakończenia badania: wrzesień 2014 r.
Podawanie cytarabiny liposomalnej z wysokimi dawkami metotreksatu przy leczeniu pacjentów z nowotworem piersi dającym przerzuty do OUN	≥ 18 r.ż.	metotreksat, cytarabina liposomalna	Zakończono	Nr badania: NCT00992602, badanie II fazy, data zakończenia badania: październik 2014 r.
Pacjenci z przerzutami nowotworowymi do opon mózgowo-rdzeniowych leczenie pełną radioterapią mózgu. Celem badania jest wykazanie bezpieczeństwa stosowania pełnej radioterapii mózgu jednocześnie z DepoCyte.	≥ 18 r.ż.	DepoCyte + pełna radioterapia mózgu	Zakończono	Nr badania: NCT00854867, badanie I fazy, data zakończenia badania: październik 2012 r.
Bezpieczeństwo i zakres tolerancji terapii kombinowanej (cytarabina liposomalna, lomustyna + radioterapia) w leczeniu pacjentów z przerzutami z czerniaka do opon mózgowo-rdzeniowych.	≥ 18 r.ż.	cytarabina liposomalna, lomustyna + radioterapia	Etap rekrutowania pacjentów	Nr badania: NCT01563614, badanie I fazy, planowana data zakończenia badania: marzec 2013 r.

Opis/Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Uwagi
Celem badania jest zweryfikowanie skuteczności oraz tolerancji terapii złożonej (rytuksymab, wysokie dawki metotreksatu, wysokie dawki cytarabiny, cyklofosfamid, ifosfamid, winkrystyna, windezyna, temozolomid + DepoCyte) bez stosowania radioterapii, u pacjentów z nowozdiagnozowanym pierwotnym chłoniakiem mózgu.	18-75 r.ż.	rytuksymab, wysokie dawki metotreksatu, wysokie dawki cytarabiny, cyklofosfamid, ifosfamid, winkrystyna, windezyna, temozolomid + DepoCyte	Badanie trwa, ale nie rekrutuje pacjentów	Nr badania: NCT01458730, badanie II fazy, planowana data zakończenia badania: październik 2020 r.
Badanie mające na celu ocenić skuteczność stosowania cytarabiny liposomalnej u młodych pacjentów z nawracającymi: białaczką, chłoniakiem lub guzami litymi.	1-21 r.ż.	cytarabina liposomalna	Status badania nie jest znany, ponieważ informacje nie były weryfikowane w ostatnim czasie	Nr badania: NCT00003073, badanie I fazy, badanie rozpoczęło się: styczeń 1997 r.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazie *clinicaltrials.gov* odnaleziono 6 badań, w których stosowana była cytarabina liposomalna (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami lub z radioterapią) we wskazaniach obejmujących wskazanie wnioskowane, tj. nowotwory złośliwe mózgu oraz przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych. Wśród odnalezionych badań 3 są zakończone, dwa obecnie trwają, co do jednego nie jest znany status.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Poniżej przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego DepoCyte.

W badaniach fazy 1-4 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu DepoCyte były: ból głowy (23%), zapalenie pajęczynówki (16%), gorączka (14%), osłabienie (13%), nudności (13%), wymioty (12%), splątanie (11%), biegunka (11%), małopłytkowość (10%) i zmęczenie (6%).

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA, w dniu 03.12.2014 r., nie zidentyfikowano dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytarabiny liposomalnej. Jedynymi informacjami jakie odnaleziono, są doniesienia o zaniedbaniach na etapie produkcji leku, które mogą prowadzić do zanieczyszczeń mikrobiologicznych preparatu DepoCyte (URPL, EMA, FDA) oraz uszkodzeniach szyjki szklanej ampułki, w wyniku czego do roztworu podawanego pacjentowi, mogą dostać się jej cząsteczki, mogące zaszkodzić pacjentowi (FDA).

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 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.).

Niniejsze opracowanie dotyczy: DepoCyte, cytarabinum, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, kod EAN: 5909990219278.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianego leku, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Przedstawiono również dane finansowe dotyczące aktualnych wydatków NFZ na refundację cytarabiny liposomalnej (DepoCyte) ogółem oraz we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Kategoria C71 według systemu ICD-10 obejmuje nowotwory złośliwe mózgu. Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Guzy pierwotne stanowią niejednorodną grupę nowotworów i podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne. Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych.

Metodologia opracowania

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania cytarabiny w leczeniu nowotworów ze wskazania oznaczonego jako C71. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 28.11.2014 r. Dodatkowo przeszukano również strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Przegląd objął również źródła takie jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Odnalezione dowody

Rekomendacje kliniczne

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania cytarabiny w leczeniu nowotworów złośliwych mózgu.

Cytarabina w postaci liposomalnej wymieniona została wyłącznie w rekomendacji NCCN2014 w zarejestrowanym wskazaniu tj. w leczeniu przerzutów do opony miękkiej. Rekomendacja ta wskazuje na możliwość stosowania cytarabiny w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu pierwotnych chłoniaków OUN.

W przypadku choroby nawracającej lub postępującej, wysokie dawki cytarabiny lub cytarabina skojarzona z cisplatyną i deksametazonem są jedną z możliwości leczenia.

W publikacji PTOK z 2013 oraz DEGRO 2010 wskazuje się na stosowanie cytarabiny jako jednej z możliwości leczenia przy użyciu chemioterapii, u pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Pozostałe rekomendacje wskazywały na możliwość operacyjnego usunięcia guza, chemioterapię (monoterapia lub terapia wielolekowa) przy użyciu temozolomidu, metotreksatu, bewacyzumabu czy pochodnych nitrozomocznika (terapia PCV: prokarbazyny, lomustyna, winkrystyna; karmustyna, cisplatyna.), napromienianie lub radioterapię.

Wyniki analizy klinicznej (skuteczność i bezpieczeństwo)

- Odnaleziony przegląd niesystematyczny *Conroy 2010* miał na celu zidentyfikowanie potencjalnie odpowiednich dokanałowych terapii rdzeniaka u dzieci. W odniesieniu do liposomalnej cytarabiny zaznaczono, iż jest ona obecnie poddawana badaniom II fazy u dzieci z guzami mózgu i rozsianiem w oponach miękkich. Zwrócono również uwagę, iż cytarabina liposomalna jest łączona ze znaczną neurotoksycznością, szczególnie u pacjentów dorosłych leczonych równocześnie z systemową cytarabiną. Stwierdzono, iż konieczne są dodatkowe badania w celu wypracowania optymalnej terapii tym lekiem.

Badania retrospektywne:

- Do wielośrodkowego badania retrospektywnego *Navajas 2012* zostali włączeni pacjenci (N=20) z pierwotnym nowotworem OUN, oraz z zajęciem opon miękkich występującym *de novo* lub jako nawrót choroby, u których wcześniej nie stosowano cytarabiny liposomalnej, poniżej 18 r.ż. Cytarabina liposomalna była stosowana dołędźwiowo. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 58% (CR, PR); całkowita odpowiedź wystąpiła u 5 pacjentów, częściowa odpowiedź u 6 pacjentów, stabilizacja choroby u 3 pacjentów, natomiast progresja choroby wystąpiła u 5 pacjentów. Odpowiedź cytologiczną stwierdzono u 7 z 10 pacjentów (64%). Działania niepożądane wystąpiły u 11 na 20 pacjentów, u 2 pacjentów wystąpiło zapalenie pajęczynówki, a najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy;
- Do wielośrodkowego badania retrospektywnego *Benesch 2009* zostały włączone dzieci (N=19) (mediana wieku 8,5 roku) z opornymi lub nawracającymi nowotworami złośliwymi mózgu. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i toksyczności dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej (Depocyte). U 11 pacjentów (57,9%) nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane. U 8 pacjentów (42,1%) wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane – u dwóch pacjentów objawy te zostały powiązane z progresją choroby. U 4 pacjentów zaobserwowano objawy zapalenia pajęczynówki, które spowodowały przerwanie leczenia u 2 pacjentów. W momencie przygotowywania publikacji 13 pacjentów żyło, w tym 3 z nich było w stanie kompletnej remisji. Sześciu pacjentów zmarło z powodu podstawowej choroby.
- Do badania retrospektywnego *Lassaletta 2009* zostało włączonych 9 pacjentów <4 roku życia z nowotworami złośliwymi mózgu. Celem badania była ocena profilu bezpieczeństwa i toksyczności dokanałowego podania cytarabiny liposomalnej u pacjentów z nowotworami złośliwymi mózgu. Mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła 14 miesięcy (zakres 1-25 mies.). Nie zaobserwowano komplikacji podczas podawania dokanałowego cytarabiny liposomalnej. U 8 pacjentów (89%) wystąpiła wstępna poprawa objawów klinicznych potwierdzona badaniem MRI. Jakkolwiek, u 3 pacjentów wystąpiła progresja guza wystąpiła pomimo leczenia cytarabiną liposomalną. Mediana PFS wyniosła 12 miesięcy (zakres 0-25 mies.). W momencie tworzenia publikacji 5 pacjentów żyło. 4 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. Neurologiczne zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem cytarabiny liposomalnej zostały zaobserwowane u 5 pacjentów (55,6%). U dwóch pacjentów rozwinęło się chemiczne zapalenie pajęczynówki. Odnośnie nieneurologicznych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano hematologicznych lub nerkowych toksyczności związanych z liposomalną cytarabiną.

Opisy przypadków

- W publikacji Mastronuzzi 2013 opisano przypadki 3 pacjentów (w wieku 6, 6 i 17 lat) z rdzeniakiem zarodkowym opon mózgowo-rdzeniowych i/lub płynu mózgowo-rdzeniowego. U pacjentów była stosowana między innymi cytarabina liposomalna podawana dooponowo. U wszystkich pacjentów osiągnięto czas przeżycia wolny od progresji trwający od 4 do 11 miesięcy, z dobrym wskaźnikiem jakości życia.
- W publikacji Passarin 2009 opisano przypadek 43-letniego pacjenta z przerzutowym gwiaździakiem II stopnia. U pacjenta stosowano między innymi cytarabinę liposomalną (doatkowo temozolomid oraz deksametazon). Leczenie trwało 12 miesięcy. Po trzech cyklach temozolomidu oraz fazie indukcji cytarabiną liposomalną MRI wykazał zmniejszenie rozpowszechnienia zmian chorobowych podwyściółkowych, natomiast zwiększenie ilości zmian chorobowych w konarach mózdzku po 12 miesiącach leczenia MRI wykazał cofnięcie się wszystkich zmian nowotworowych zarówno w mózgu jak i rdzeniu kręgowym, brak obecności nowotworowych komórek złośliwych w płynie mózgowo-rdzeniowym badanie kontrolne po 24 miesiącach: stan pacjenta pozostaje stabilny, bez nawrotu choroby. Podczas leczenia, u pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich w prawej kończynie dolnej oraz napady padaczkowe częściowe.
- W publikacji Lassaletta 2007 opisano przypadek 2-letniego chłopca z wyściółczakiem o II stopniu złośliwości. U pacjenta zastosowano chemioterapię ogólnoustrojową oraz dodatkowo cytarabinę liposomalną z deksametazonem. Po pierwszym cyklu chemioterapii oraz po czterech dawkach cytarabiny liposomalnej, zaobserwowano brak oznak zmian nowotworowych w miejscach gdzie pierwotnie występowały oraz w rdzeniu kręgowym. Po zakończeniu leczenia odnotowano kompletną remisję, bez obecności guza, czy przerzutów. Po trzeciej dawce pacjent skarżył się na łagodne bóle głowy. Nie zaobserwowano wystąpienia żadnych innych działań niepożądanych.
- W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazie *clinicaltrials.gov* odnaleziono 6 badań, w których stosowana była cytarabina liposomalna (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami lub z radioterapią) we wskazaniach obejmujących wskazanie wnioskowane, tj. nowotwory złośliwe mózgu oraz przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych. Wśród odnalezionych badań 3 są zakończone, dwa obecnie trwają, co do jednego natomiast nie jest znany status.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

- na podstawie ChPL DepoCyte: w badaniach fazy 1-4 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi były: ból głowy (23%), zapalenie pajęczynówki (16%), gorączka (14%), osłabienie (13%), nudności (13%), wymioty (12%), splątanie (11%), biegunka (11%), małopłytkowość (10%) i zmęczenie (6%).
- W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA, w dniu 03.12.2014 r., nie zidentyfikowano dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytarabiny liposomalnej.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji DepoCyte, cytarabina, we wskazaniach pozarejestacyjnych zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search #4 AND #7 Filters: Case Reports; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Controlled Clinical Trial; Review; Systematic Reviews; Guideline; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Consensus Development Conference; Observational Study	129
#8	Search #4 AND #7	270
#7	Search #5 or #6	14923
#6	Search cytarabine OR cytarabine OR depocyte	14923
#5	Search "Cytarabine"[Mesh]	13085
#4	Search #1 OR #2 OR #3	143095
#3	Search "Glioma"[Mesh]	60791
#2	Search "Brain Neoplasm" or "Brain Tumor" or "Brain Cancer"	15257
#1	Search "Brain Neoplasms"[Mesh]	119328

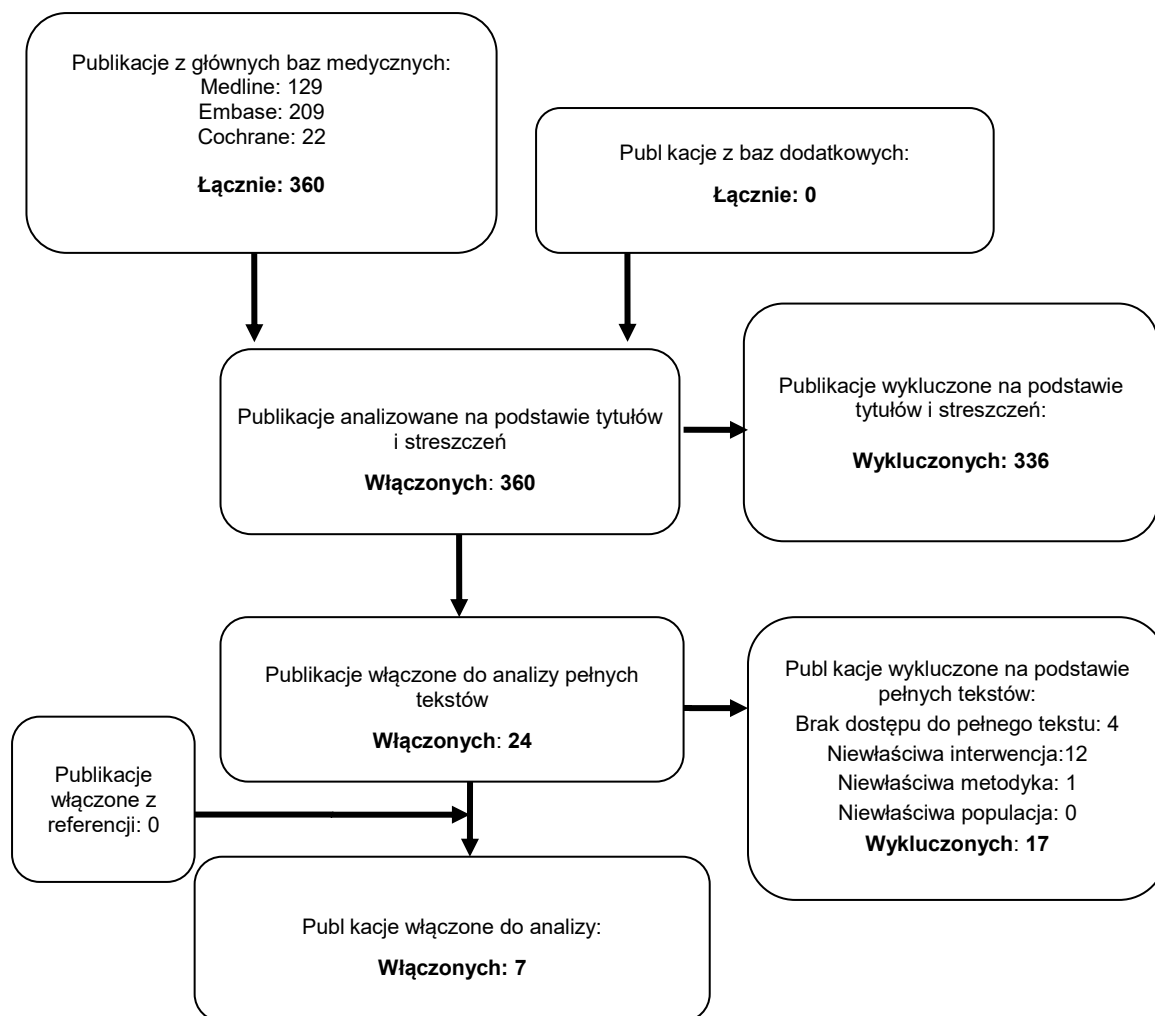
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	brain tumor/	42522
#2	("Brain Neoplasm" or "Brain Tumor" or "Brain Cancer").af.	57459
#3	glioma/	31673
#4	1 or 2 or 3	78624
#5	cytarabine/	37496
#6	(cytarabine or cytarabine or depocyte).af.	38141
#7	5 or 6	38141
#8	4 and 7	764
#9	limit 8 to (human and embase)	710
#10	limit 9 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	204
#11	limit 9 to (evidence based medicine or meta analysis or "systematic review")	17
#12	10 or 11	209

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2014 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees	1454
#2	MeSH descriptor: [Glioma] explode all trees	671
#3	#1 or #2	1562
#4	Brain Neoplasm or "Brain Tumor" or "Brain Cancer"	389
#5	#3 or #4	1776
#6	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees	851
#7	cytarabine or cytarabine or depocyte	1379
#8	#6 or #7	1379
#9	#5 and #8	22

8.2. Diagram metodologii włączania badań DepoCyte, cytarabina, we wskazaniach pozarejestacyjnych zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu.



8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wł./Wył	Powód wykluczenia
Beauchesne,P., Blonski,M., and Brissart,H.	Response to intrathecal infusions of Depocyt(R) in secondary diffuse leptomeningeal gliomatosis	A case report. In Vivo, 25:991-993	Wył.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Benesch,M., Siegler,N., Hoff,K., Lassay,L., Kropshofer,G., Muller,H., Sommer,C., Rutkowski,S., Fleischhack,G., and Urban,C.	Safety and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte) in children and adolescents with recurrent or refractory brain tumors: a multi-institutional retrospective study	Anticancer Drugs, 20:794-799	Wł.	-
Conroy S.Garnett	Medulloblastoma in childhood: Revisiting Intrathecal therapy in infants and children	Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 65:1173-1189	Wł.	-
Corden,B.J., Strauss,L.C., Killmond,T., Carson,B.S., Wharam,M.D., Kumar,A.J., Piantadosi,S.,	Cisplatin, ara-C and etoposide (PAE) in the treatment of recurrent childhood brain tumors	J Neurooncol., 11:57-63	Wył.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wył	Powód wykluczenia
Robb,P.A., and Phillips,P.C.				
Geyer,J.R., Zeltzer,P.M., Boyett,J.M., Rorke,L.B., Stanley,P., A bright,A.L., Wisoff,J.H., Milstein,J.M., Allen,J.C., Finlay,J.L.,	Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Childrens Cancer Group	J Clin.Oncol., 12:1607-1615	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Gottardo,N.G.G.	Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood	Journal of Child Neurology, 23:1149-1159	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Guenther,P.P., Huebner,A., Sobotka,S.B., Neumeister,V., Weissbach,G., Todt,H., and Parwaresch,R.	Temporary response of localized intracranial mast cell sarcoma to combination chemotherapy	J Pediatr.Hematol.Oncol., 23:134-138	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Huwylar,J.D.	Tumor targeting using liposomal antineoplastic drugs	International Journal of Nanomedicine, 3:21-29	Wył.	Niewłaściwa metodyka badania
Kortmann,R.D., Kühl,J., Timmermann,B., Mittler,U., Urban,C., Budach,V., Richter,E., Willich,N., Flentje,M., Berthold,F., Slavc,I., Wolff,J., Meisner,C., Wiestler,O., Sörensen,N., Warmuth,M.M., and Bamberg,M.	Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91	International journal of radiation oncology, biology, physics, 46:269-279	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Krauseneck,P.M.	ACNU and Ara-C in the treatment of recurrent malignant gliomas - A randomised Phase II study	Aktuelle Neurologie, 19:89-96	Wył.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Kuhl,J.M.	Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: Results of the german pilot trial HIT'88/89	Klinische Padiatrie, 210:227-233	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Lassaletta,A., Lopez-Ibor,B., Mateos,E., Gonzalez-Vicent,M., Perez-Martinez,A., Sevilla,J., Diaz,M.A., and Madero,L.	Intrathecal liposomal cytarabine in children under 4 years with malignant brain tumors	J Neurooncol., 95:65-69 .	Wi.	-
Lassaletta,A., Perez-Olleros,P., Scaglione,C., Sirvent,S., De,P., I, Perez-Martinez,A., Ruiz-Hernandez,A., and Madero,L.	Successful treatment of intracranial ependymoma with leptomeningeal spread with systemic chemotherapy and intrathecal liposomal cytarabine in a two-year-old child	J Neurooncol., 83:303-306	Wi.	-
Mastronuzzi,A., Del,B.F., Iacono,A., Secco,D.E., Serra,A., Colafati,G.S., DE Ioris,M.A., and Corsetti,T.	Intrathecal liposomal cytarabine and leptomeningeal medulloblastoma relapse: a valuable therapeutic option	Anticancer Res., 33:3515-3518	Wi.	-
Mueller S.Chang	Pediatric Brain Tumors: Current Treatment Strategies and Future Therapeutic Approaches	Neurotherapeutics, 6:570-586	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo	Wi./Wył	Powód wykluczenia
Navajas,A., Lassaletta,A., Morales,A., Lopez- Ibor,B., Sabado,C., Moscardo,C., Mateos,E., Molina,J., Sagaseta,M., and Sastre,A.	Efficacy and safety of liposomal cytarabine in children with primary CNS tumours with leptomeningeal involvement	Clin.Transl.Oncol., 14:280-286	Wi.	-
Nishimura,S., Kyuma,Y., Kamijo,A., and Maruta,A.	Isolated recurrence of granulocytic sarcoma manifesting as extra- and intracranial masses--case report	Neurol.Med Chir (Tokyo), 44:311-316	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Nygaard,R. and Kivivuori,S.M.	Treatment for recurrent medulloblastoma with intrathecal liposomal cytarabine and systemic metronomic combination therapy	Anticancer Drugs, 23:342-346	Wył.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Passarin,M.G., Moretto,G., Musso,A.M., Ottaviani,S., Masotto,B., Ghimenton,C., Iuzzolino,P., Buffone,E., Ruda,R., Soffietti,R., Vattermi,E., and Pedersini,R.	Intrathecal liposomal cytarabine in combination with temozolomide in low-grade oligoastrocytoma with leptomeningeal dissemination	J Neurooncol., 97:439-444	Wi.	-
Patriarca,F., Zaja,F., Silvestri,F., Sperotto,A., Scalise,A., Gigli,G., and Fanin,R.	Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients	Ann.Hematol., 80:758-762	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Swinnen,L.J., Rankin,C., Carraway,H., Albain,K.S., Townsend,J.J., Budd,G.T., Kish,J.A., Rivkin,S.E., and Blumenthal,D.T.	A phase II study of cisplatin preceded by a 12-h continuous infusion of concurrent hydroxyurea and cytosine arabinoside (Ara-C) for adult patients with malignant gliomas (Southwest Oncology Group S9149)	J Neurooncol., 86:353-358	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Timmermann,B.K.	Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: Results of the Prospective German Brain Tumor Trials HIT 88/89 and 91	Journal of Clinical Oncology, 20:842-849	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Urban,C., Benesch,M., Pakisch,B., Lackner,H., Kerbl,R., Schwinger,W., and Oberbauer,R.	Synchronous radiochemotherapy in unfavorable brain tumors of children and young adults	J Neurooncol., 39:71-80	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej
Yamamoto,K., Hamaguchi,H., Nagata,K., Hara,M., Tone,O., Tomita,H., and Ito,U.	Isolated recurrence of granulocytic sarcoma of the brain: successful treatment with surgical resection, intrathecal injection, irradiation and prophylactic systemic chemotherapy	Jpn.J Clin.Oncol., 29:214-218	Wył.	Niewłaściwa interwencja – brak cytarabiny liposomalnej

9. Piśmiennictwo

ACN 2009	Clinical Practise Guidelines, Australian Cancer Network for the management of adult gliomas: astroamas and oligodendrogliomas, August 2009
Benesch 2009	Benesch M., Siegler N., Hoff K. i in., Safety and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte) in children and adolescents with recurrent or refractory brain tumors: a multi-institutional retrospective study, <i>Anticancer Drugs</i> 2009, 20:794-799
ChPL DepoCyte	Charakterystyka Produktu Leczniczego DepoCyte
Conroy 2009	Conroy S.Garnett, Medulloblastoma in childhood: Revisiting Intrathecal therapy in infants and children, <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 2010, 65:1173-1189
EMA	Kominat Europejskiej Agencji Leków, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/08/WC500131277.pdf , data dostępu: 03.12.2014 r.
ESMO 2010	Clinical practice guidelines, High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 21 (Suplement 5): v190-v193, 2010
ESMO 2014	Clinical Practice guidelines, High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 00: 1-9, 2014
FDA	Komunikaty bezpieczeństwa Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm293132.htm oraz http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm312048.htm , data dostępu: 03.12.2014 r.
Feyer 2010	Feyer P., Sautter-Bihl M.L., Budach W. i in., DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis, <i>Strahlenther.Onkol.</i> , 186:63-69
Lassaletta 2007	Lassaletta A., Perez-Olleros P., Scaglione C. i in., Successful treatment of intracranial ependymoma with leptomeningeal spread with systemic chemotherapy and intrathecal liposomal cytarabine in a two-year-old child, <i>J Neurooncol.</i> 2007, 83:303-306
Lassaletta 2009	Lassaletta A., Lopez-Ibor B., Mateos E. i in., Intrathecal liposomal cytarabine in children under 4 years with malignant brain tumors, <i>J Neurooncol.</i> 2009, 95:65-69 .
Mastronuzzi 2013	Mastronuzzi A., Del B.F., Iacono A. i in., Intrathecal liposomal cytarabine and leptomeningeal medulloblastoma relapse: a valuable therapeutic option, <i>Anticancer Res.</i> 2013, 33:3515-3518
Navajas 2012	Navajas A., Lassaletta A., Morales A. i in., Efficacy and safety of liposomal cytarabine in children with primary CNS tumours with leptomeningeal involvement, <i>Clin.Transl.Oncol.</i> 2012, 14:280-286
NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancer, Version 1. 2014
NCT00003073	Chemotherapy in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Meningeal Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003073?term=cytarabine+AND+brain&rank=14 , data dostępu: 03.12.2014 r.
NCT00854867	Study to Demonstrate the Safety of WBR Administered at the Same Time as Intrathecal Liposomal Cytarabine (DepoCyte®) Versus Intrathecal Liposomal Cytarabine (DepoCyte®) Administered After WBR for the Treatment of Solid Tumour Neoplastic Meningitis in Patients With or Without Brain Metastasis., https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00854867?term=DepoCyte&rank=1 , data dostępu: 03.12.2014 r.
NCT00992602	Liposomal Cytarabine and High-Dose Methotrexate in Treating Patients With Central Nervous System Metastases From Breast Cancer, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00992602?term=DepoCyte&rank=12 , data dostępu: 03.12.2014 r.
NCT01044966	A Study of Intraventricular Liposomal Encapsulated Ara-C (DepoCyt) in Patients With Recurrent Glioblastoma, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01044966?term=cytarabine+AND+brain&rank=10 , data dostępu: 03.12.2014 r.
NCT01458730	Nordic Study in Newly Diagnosed Primary Central Nervous System (CNS) Lymphoma, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458730?term=cytarabine+AND+brain&rank=31 , data dostępu: 03.12.2014 r.
NCT01563614	A Clinical Trial to Assess the Safety & Efficacy of the Treatment of Patients With Metastasis From Malignant Melanoma - Treatment Consists of the Substances Lomustine (Capsules) & Cytarabine (Injected Into an Area Near the Spinal Cord), Accompanied by Radiotherapy of the Brain, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01563614?term=cytarabine+AND+brain&rank=2 , data dostępu: 03.12.2014 r.
NGC 2011	National Guideline Clearinghouse, Care of the adult patient with a brain tumor
Passarin 2009	Passarin M.G., Moretto G., Musso A.M. i in., Intrathecal liposomal cytarabine in combination with temozolomide in low-grade oligoastrocytoma with leptomeningeal dissemination, <i>J Neurooncol.</i> 2009, 97:439-444
PTOK 2013	Fijuth J., Dziadziuszko R., Biernat W. i in., Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.
Raport AOTM-BP-431-20/2014	Raport AOTM-BP-431-20/2014 Fotemustyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71
Raporty Centrum Onkologii	Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, http://epid.coi.waw.pl/krm/ , data dostępu: 01.12.2014 r.
URPL	Komunikat bezpieczeństwa URPL http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3533/original/DepoCyte_DHCP_final.pdf?1346922056 , data dostępu: 03.12.2014 r.