



**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**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje finansowanie temozolomidu (Temodal®) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania, zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej rekomendowanego przez WHO.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że temodal (TMZ) jest lekiem, który w istotny statystycznie sposób przedłuża życie pacjentów ze złośliwymi glejakami. 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.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 25.07.2008 r. dotyczące ponownej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych temozolomidu (Temodal®) w leczeniu glejaków złośliwych mózgu wykazujących wznowę lub progresję i w leczeniu nowozdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych

### **Problem zdrowotny**

Glejaki złośliwe są to nowotwory mózgu, do których zalicza się glejaka anaplastycznego (łac. *glioma anaplasticum*) i glejaka wielopostaciowego (*glioblastoma multiforme*) (odpowiednio GIII i GIV w klasyfikacji WHO). Zachorowalność na glejaki złośliwe w Polsce szacowana jest na ok. 600 przypadków rocznie, a nowo zdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych jest ok. 330 przypadków rocznie. Etiologia glejaków złośliwych nie jest znana.[3]

### **Obecna standardowa terapia**

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.



Leczenie nowo zdiagnozowanych złośliwych glejaków polega na usunięciu guza i zastosowaniu uzupełniającej radioterapii lub na samodzielnej radioterapii jeżeli resekcja nie jest wskazana. W przypadku leczenia nawrotów lub progresji stosuje się chemioterapię PCV (procarbazyne, lomustyna, winkrystyna) lub monoterapię pochodnymi nitrozomocznika (najczęściej – lomustyna). [4]

### **Proponowana terapia**

TMZ jest cytostatykiem należącym do grupy triazenów o działaniu alkilującym, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej przemianie chemicznej do aktywnego związku monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). MTIC wiąże się z DNA komórek będących w fazie podziału, hamując go. W konsekwencji dochodzi do zahamowania podziału komórek nowotworowych oraz spowolnienia wzrostu nowotworu.

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Piśmiennictwo dotyczące efektywności klinicznej TMZ w leczeniu glejaków złośliwych jest stosunkowo ubogie.

Odnaleziono 2 badania typu RCT porównujące radioterapię z leczeniem skojarzonym z temozolomidem w leczeniu nowo zdiagnozowanych glejaków wielopostaciowych. [1,5] Ponadto w okresie od wydania przez AOTM poprzedniej rekomendacji został opublikowany przegląd Garside obejmujący 791 pacjentów, w tym ww. badania. [2]

Wyniki z badań randomizowanych w grupie chorych z nowozdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym wskazują, że zastosowanie radiochemioterapii z TMZ zwiększa medianę przeżycia od 2,5 do 5,71 miesiąca w porównaniu do samej radioterapii. Zwiększa również nieznacznie medianę czasu do progresji choroby od 1,9 do 5,7 miesiąca. Procent pacjentów którzy przeżyli okres 6-, 12-, 18- i 24- miesięcy jest wyższy w grupie leczonej radiochemioterapią z TMZ w porównaniu do grupy otrzymującej tylko radioterapię. Podczas okresu terapii i obserwacji, wahania w skalach jakości życia nie były znaczące w czasie i nie różniły się między grupami.

### **Bezpieczeństwo terapii**

Najczęściej występującymi poważnymi lub zagrażającymi życiu hematologicznymi działaniami niepożądanymi w trakcie monoterapii TMZ były: trombocytopenia (0–10% populacji), leukopenia (0–7%), neutropenia (0–4,5%), anemia ( $\leq 1,5\%$ ). Często obserwowano także limfocytopenię. [5]

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Na podstawie analizy wnioskodawcy przyjęto, że uzyskanie dodatkowego roku życia przy zastąpieniu terapii PCV TMZ w leczeniu glejaka wielopostaciowego kosztuje ponad 205 tys. PLN. Natomiast, uzyskanie dodatkowego roku życia przy zastąpieniu terapii PCV TMZ w terapii glejaka anaplastycznego kosztuje ponad 215 tys. PLN

Analiza wpływu na budżet NFZ przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, że objęcie programem lekowym (zastąpienie schematu PCV przez TMZ) w populacji 110 rocznie z rozpoznaniem nawracającego lub wykazującego progresję GBM wiąże się z dodatkowymi kosztami 2,72 mln PLN, natomiast objęcie programem lekowym docelowej populacji 90 pacjentów rocznie z rozpoznaniem nawracającego lub wykazującego progresję glejaka anaplastycznego obarczy budżet Narodowego Funduszu Zdrowia dodatkowymi kosztami w wysokości 4,47 mln PLN.

## Bibliografia

1. Athanassiou H., Synodinou M., Maragoudakis E. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 10 (April 1), 2005: pp. 2372-2377
2. Garside i wsp. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology Assessment NHS R&D HTA Programme*. 2007; Vol 11: No. 45
3. Klonowicz M., Szych M., Fijuth J. Pooperacyjna radiochemioterapia— nowy standard w leczeniu glejaka wielopostaciowego? *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. Tom 3, nr 1, 28–31. 2007 *Via Medica*
4. Krzakowski M i wsp (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (wyd 2). *Via Medica*, Gdańsk 2007; II: 36-66
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96.