

Nazwa programu:

LECZENIE GLEJAKÓW MÓZGU

ICD-10 C71 – nowotwór złośliwy mózgu

Dziedzina medycyny:

Onkologia kliniczna, onkologia i hematologia dziecięca, radioterapia (w przypadku leczenia skojarzonego – przy zapewnieniu stałego dostępu do lekarza onkologii klinicznej).

I. Cel programu:

- a) wydłużenie całkowitego czasu przeżycia ;
- b) wydłużenie czasu do progresji choroby;
- c) poprawa jakości życia chorych.

II. Opis problemu medycznego

Pierwotne guzy mózgu stanowią około 2% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (w 2006 roku stwierdzono około 3 000 nowych zachorowań) i nieznacznie częściej występują u mężczyzn. Około 70% nowotworów ośrodkowego układu nerwowego stanowią nowotwory złośliwe pochodzące z tkanki glejowej.

Rozpoznanie glejaka złośliwego należy ustalić na podstawie wyniku histologicznego badania materiału uzyskanego w następstwie wykonania resekcji lub biopsji stereotaktycznej.

Współczesne standardy pierwotnego postępowania w glejakach złośliwych obejmują leczenie chirurgiczne i radioterapię, a w przypadku wielopostaciowego glejaka radioterapia powinna być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią (temozolomid w trakcie i następnie samodzielnie po zakończeniu napromieniania). W wieloośrodkowym badaniu III fazy zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii wydłużyło całkowity czas przeżycia powyżej 14 miesięcy, a wskaźniki 2-letniego przeżycia wyniosły 26,5% dla chorych leczonych z udziałem temozolomidu w skojarzeniu z radioterapią wobec 10,4% w grupie wyłącznie napromienianych. Wskaźniki wolnego od progresji przeżycia 6-, 12- i 18-miesięcznego wyniosły odpowiednio 53,9% wobec 36,4%, 26,9% wobec 9,1% i 18,4% wobec 3,9% na korzyść chorych poddawanych radiochemioterapii. Lepsze rokowanie dotyczy chorych z metylacją promotorowego obszaru genu *MGMT*, który

odpowiada za syntezę enzymatycznego białka MGMT mającego znaczenie w procesach naprawy uszkodzeń DNA. Mediana całkowitego czasu przeżycia chorych z zaburzeniem genu *MGMT* i niższą ekspresją enzymu MGMT, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią wyniosła 21,7 miesiąca, a odsetek 2-letnich przeżyć osiągnął 46%.

Nowotwory te cechuje wysoka tendencja do nawrotów po leczeniu pierwotnym, stwierdzenie to szczególnie dotyczy glejaka wielopostaciowego, w którym leczenie chirurgiczne z założenia ma na celu uzyskanie rozpoznania i usunięcie głównej masy guza. Uzyskanie radykalności zabiegu ze względu na sposób naciekania tego glejaka jest praktycznie niemożliwe.

Chemioterapia stosowana jest jako leczenie paliatywne w przypadku nawrotów, które nie mogą być ponownie leczone chirurgicznie lub napromieniane. Rokowanie w tej grupie chorych jest złe, a leczenie ma na celu przedłużenie przeżycia oraz poprawę jego jakości. Wśród dostępnych leków cytotoksycznych temozolomid w badaniach III fazy okazał się jednym z najskuteczniejszych zarówno, jeżeli chodzi o czas przeżycia jak i wpływ na jego jakość. Leczenie tego typu zalecane jest jedynie w wybranych przypadkach: korzyść z tego typu leczenia odnoszą chorzy w dobrym stanie ogólnej sprawności i z prawidłowymi wartościami wskaźników czynności układu krwiotwórczego oraz nerek i wątroby, a także przewidywanym przynajmniej 3-miesięcznym przeżyciem.

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego stanowią drugą co do częstości po białaczkach grupę nowotworów złośliwych wieku dziecięcego; najczęstsze z kolei w tej grupie są glejaki.

W onkologii dziecięcej standardem jest zastosowanie jako równorzędnej metody leczenia chemioterapii. W Polsce, podobnie do innych krajów Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych, istnieją protokoły lecznicze oparte na chemioterapii. Od 2002 roku są one stosowane w całym kraju w ramach Polskiej Grupy ds. leczenia Guzów Litych.

Chemioterapia w onkologii dziecięcej ma charakter leczenia podstawowego; traktowanie jej jako leczenia paliatywnego występuje u pacjentów z progresją lub wznową wykluczającą leczenie radykalne, w dalszym etapie leczenia.

Rokowanie

Przeżycie 5-letnie w glejakach anaplastycznych wynosi 20-45%, a szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych z rozpoznaniem wielopostaciowego glejaka (5-letnie przeżycie chorych po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii jest obserwowane wyjątkowo).

Wyniki poprawia zastosowanie po operacyjnym usunięciu guza radiochemioterapii i następnie monochemioterapii.

Epidemiologia

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 (wg rekomendacji AOTM).

III. Opis programu

1. Substancja czynna finansowana w ramach programu: temozolomid

Postać farmaceutyczna, dawka:

kapsułki twarde 5mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180 mg, 250mg

Opis działania leku

Temozolomid należy do cytotoksycznych leków z grupy leków alkilujących. Lek ten przenika przez barierę krew-mózg. Jest to doustny prolek, który w zasadowym środowisku glejaków ulega hydrolizie (samoistnie – bez udziału enzymów wątrobowych) do metabolitu pośredniego (metylotriazen-1-yl-o-imidazolo-4-karboksyamid – MTIC), analogicznego do metabolitu dakarbazyny (DTIC), która jednak nie przenika do mózgu, a jej metabolizm wymaga udziału enzymów wątrobowych. Produkt rozpadu MTIC, stanowi właściwy lek przeciwnowotworowy, który hamuje replikację DNA.

W badaniach u chorych na glejaki złośliwe uzyskano odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) wynoszący 11-47%. W większości badań odsetek obiektywnych remisji glejaków o wysokim stopniu złośliwości wynosi około 20%. Odsetek 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby we wszystkich badaniach wynosił >20%.

Wyniki badania III fazy wykazały wyższą skuteczność temozolomidu w stosunku do prokarbazyny u chorych na wielopostaciowego glejaka.

U chorych leczonych temozolomidem w ramach badań klinicznych z powodu nawrotu gwiaździaka anaplastycznego, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz odsetek 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby wynosił odpowiednio 11-35% i 22-49%.

Badania randomizowane w grupie chorych z nowozdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym wykazały zwiększenie mediany przeżycia chorych oraz mediany czasu do progresji chorych, którzy byli leczeni za pomocą radioterapii i temozolomidu po radykalnym zabiegu operacyjnym w porównaniu do samej radioterapii pooperacyjnej (JCO 2005, vol.23, nr10: 2372-2377, NEJM 2005, 352: 987-996).

W Polsce temozolomid jest zarejestrowany ze wskazaniem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią i następnie w

monoterapii po zakończeniu napromieniania, a także w leczeniu dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

2. Kryteria włączenia do programu:

A. Leczenie dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

- histologiczne nowe rozpoznanie złośliwego glejaka GIII i GIV (glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny);
- stan sprawności według WHO 0-2;
- prawidłowa czynność szpiku (wskaźniki morfologii krwi);
- prawidłowa czynność nerek i wątroby (wskaźniki biochemiczne);
- wykluczona ciąża.

B. Leczenie dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych z glejakiem złośliwym (gwiaździak anaplastyczny lub glejak wielopostaciowy) wykazującym wznowę lub progresję po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do ponownego zastosowania leczenia chirurgicznego i radioterapii

- nawrót po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do ponownego zastosowania leczenia chirurgicznego i radioterapii
- stan sprawności według WHO 0-2;
- prawidłowa czynność szpiku (wskaźniki morfologii krwi);
- prawidłowa czynność nerek i wątroby (wskaźniki biochemiczne);
- wykluczona ciąża.

3. Schemat podawania leku:

A. Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomid kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii)

Temozolomid w ramach skojarzonego leczenia (radiochemioterapia) chorych na pierwotnie rozpoznanego glejaka wielopostaciowego stosuje się według schematu:

- 1) okres jednoczesnego stosowania chemioterapii i radioterapii – leczenie skojarzone
 - a) temozolomid – codziennie w dawce 75 mg/m^2 powierzchni ciała przez 42 dni
 - b) radioterapia – 2 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu do dawki całkowitej 60 Gy (30 frakcji) w ciągu 42 dni (6 tygodni)
- 2) okres wyłącznego stosowania chemioterapii (rozpoczęcie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii) - monoterapia
 - a) temozolomid pierwszy cykl – w dniach od 1. do 5. w dawce 150 mg/m^2 powierzchni ciała, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku
 - b) temozolomid kolejne cykle (od 2. do 6. cyklu) – w dniach od 1. do 5. cyklu w dawce 200 mg/m^2 powierzchni ciała co 28 dni.

B. Dorośli i dzieci w wieku 3 lat i starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawany wcześniej chemioterapii temozolomidem podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni).

U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m^2 pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ i liczba płytek krwi wynosi $\geq 100 \times 10^9$.

Leczenie temozolomidem prowadzone jest zwykle do 6 cykli – o ile wcześniej nie wystąpi progresja – lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia (najczęściej jest to małopłytkowość).

Określenie czasu leczenia w programie.

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.

4. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia

W celu przeprowadzenia kwalifikacji chorego do udziału w programie i monitorowania leczenia

świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu. Monitorowanie leczenia w programie obejmuje również ocenę odpowiedzi na leczenie (według skali WHO dla zmian mierzalnych), stopnia nasilenia działań niepożądanych (ocena stopnia toksyczności według skali WHO) oraz stanu ogólnej sprawności, zapotrzebowania na kortykosteroidy (konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów jest jednym ze wskaźników braku skuteczności leczenia) i ocenę stanu neurologicznego.

Dane dotyczące monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia należy gromadzić w dokumentacji medycznej i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy

c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT - glejaków mózgu (dostępny za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ)

Informacje należy przekazywać po 42 dniach leczenia skojarzonego, po każdym kolejnych 2 cyklach leczenia (co 8 tygodni) oraz na zakończenie leczenia.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na temozolomid;
- toksyczność wg WHO ≥ 3 (zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku)
- stan sprawności 3-4 wg WHO;
- brak skuteczności po 2 cyklach stosowania leku- pogorszenie stanu chorego
- progresja choroby w trakcie stosowania leku. (ocena na podstawie stanu klinicznego oraz badania obrazowego w celu rozróżnienia z często występującą pseudoprogresją w obrazie radiologicznym).

6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012
Leczenie glejaków mózgu

Załącznik nr 1 do programu

Kwalifikacja pacjenta do udziału w programie „Leczenie glejaków mózgu ”	Badania laboratoryjne	Badania inne	Uwagi
temozolomid	<ul style="list-style-type: none">– morfologia krwi z rozmazem– próby wątrobowe– poziom kreatyniny i mocznika we krwi– ocena stopnia zapotrzebowania na kortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none">– badanie histopatologiczne– rezonans magnetyczny głowy lub tomografia komputerowa głowy– badanie neurologiczne	

Monitorowanie leczenia / termin wykonania badań	Badania laboratoryjne	Badania inne	Uwagi
A. Leczenie skojarzone			
Raz w tygodniu	<ul style="list-style-type: none">– morfologia krwi z rozmazem		
B. Monoterapia			
Przed każdym kolejnym cyklem leczenia	<ul style="list-style-type: none">– morfologia krwi z rozmazem– ocena stopnia zapotrzebowania na kortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none">– badanie neurologiczne	w przypadku pogorszenia wyniku badania neurologicznego lub oceny stopnia zapotrzebowania na kortykosteroidy, należy wykonać badanie obrazowe nie przewidziane wymienionym wyżej rytmem);
Po każdym kolejnych 2 cyklach	<ul style="list-style-type: none">– kreatynina– ASPAT– ALAT	<ul style="list-style-type: none">– tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny	