



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa

TREOSULFAN
we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod
ICD-10: C69)
Ocena świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-BP-430-1/2014

Warszawa, 21 sierpnia 2014

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	3
2.	Problem decyzyjny	4
2.1.	Problem zdrowotny	5
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych	10
2.2.2.	Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencja oceniana i komparatory	12
2.3.1.	Interwencja	12
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	17
2.3.2.	Komparatory	19
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	19
3.	Opinie ekspertów, konsultantów krajowych i Prezesa NFZ	21
3.1.	Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.2.	Opinie konsultantów krajowych	22
3.3.	Opinia Prezesa NFZ.....	22
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	23
4.1.	Rekomendacje kliniczne	23
4.2.	Rekomendacje refundacyjne	26
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	27
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	27
5.2.	Stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach	27
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	30
6.1.	Analiza kliniczna	30
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	30
6.1.2.	Wyniki analizy efektywności klinicznej	32
6.1.3.	Bezpieczeństwo	37
6.2.	Analiza ekonomiczna	38
6.2.1.	Miesięczny koszt terapii	39
6.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	40
7.	Podsumowanie	42
8.	Piśmiennictwo.....	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego: 17 lipca 2014 r. MZ-PLS-460-18906-3/AP/14

pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

TREOSULFAN

we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69)

Typ zlecenia:

- x o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31c Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- X ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- X leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Wnioskowana technologia medyczna:

TREOSULFAN

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

we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69)

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Treosulfan jest dostępny w Europie i USA, najczęściej jako lek o nazwie handlowej Ovastat lub Treosulfan firmy Medac. Lek nie jest zarejestrowany w Polsce, nie jest również zarejestrowany w ramach procedury Centralnej przez EMA.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej TREOSULFAN we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69).

Tryb zlecenia: art. 31 c z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 17 lipca 2014 roku, pismem znak: MZ-PLS-460-18906-3/AP/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej TREOSULFAN we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69) jako świadczenia gwarantowanego i umieszczenia treosulfanu w ww. zakresie w załączniku nr 2 do rozporządzenia nr 2 Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych zakresu leczenia szpitalnego oraz w załączniku nr 6 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, stanowiących wykazy substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z rozpoznania wg ICD-10. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do Prezesa NFZ prośba o przekazanie opinii w trybie zlecenie z art. 31 c ww. ustawy oraz o opinie do Konsultantów Krajowych z dziedziny onkologii oraz okulistyki. Dodatkowo wystąpiono do ekspertów klinicznych, których wiedza z ocenianego obszaru mogłaby stanowić ważne informacje w ocenie niniejszego problemu.

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii w drodze korespondencji mailowej wskazał dwóch innych ekspertów klinicznych (prof. Piotr Rutkowski z Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie oraz prof. Piotr Wysocki z Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie). Jednocześnie, zgodnie z korespondencją mailową z dn. 13.08.2014 r. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii wyraził zgodę na wykorzystanie swojej opinii w przedmiocie sprawy z grudnia 2013 r..

Treosulfan w nowotworze oka był już przedmiotem prac AOTM. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM: 15 października 2013 r.), dotyczyło przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniu wg kodów ICD-10: C69, C69.9. W grudniu 2013 r. przygotowany został i przekazany Radzie Przejrzystości Raport nr: AOTM-BP-431-18/2013 (Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej). W dniu 17 grudnia 2013 r., technologia medyczna była przedmiotem obrad Rady Przejrzystości. Rada Przejrzystości uznała za „niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka” Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.). Prezes Agencji, w wydanej przez siebie Rekomendacji nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. przychylił się do opinii Rady Przejrzystości.

W toku prac nad Raportem nr: AOTM-BP-431-18/2013, zwrócono się również drogą elektroniczną do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce, firmy Medac, o przekazanie posiadanych informacji dotyczącej statusu refundacyjnego leku treosulfan oraz udostępnienie publikacji dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo, przedmiotem prac AOTM była realizacja zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. (pismo znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14) dotyczącego wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie treosulfanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwór złośliwy jajnika (ICD10: C56). Podczas prac nad tematem (Raport nr AOTM-BP-431-8/2014, Treosulfan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C 56 (nowotwór złośliwy jajnika)). W toku prac również zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego, w tym z prośbą o przekazanie dostępnych cen leku treosulfan.

W dniu 11.08.2014 r. Agencja ponownie zwróciła się do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie aktualnych cen leków i informacji dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Do dnia zamknięcia prac Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił żadnych materiałów.

Produkt leczniczy Treosulfan nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski. Ponadto nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej. Na teren RP jest on sprowadzany w ramach procedury importu docelowego w leczeniu szpitalnym. Rozliczany jest w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: **C69 Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka**

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym [1]. Coraz doskonalsza diagnostyka, wczesne wykrywanie i postępy w leczeniu nowotworów oka i jego aparatu ochronnego przedłużają chorym życie i zwiększają liczbę pacjentów wymagających opieki okulistycznej. Znajomość epidemiologii, charakterystyki klinicznej guzów oka, jak również wczesne wykrywanie zmian małych, często bezobjawowych, zwiększa szanse skutecznego leczenia [1]. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków [2].

Nowotwory wewnątrzgałkowe

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Mogą występować zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Jeśli chodzi o nowotwory u dzieci, najczęściej występującym jest siatkówczak. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. Występują również nowotwory łagodne, które nie dają odległych przerzutów, a ich rozrost może prowadzić do ślepoty. Są to między innymi naczyniaki siatkówki oraz naczyniówki, gruczolaki, gwiaździki oraz kostniaki. Guzy te najczęściej usuwane są w całości [3].

Czerniak błony naczyniowej oka

Najczęstszym guzem pierwotnym wewnątrzgałkowym jest czerniak błony naczyniowej (tęczówki, ciała rzęskowego i naczyniówki). Czerniak błony naczyniowej wywodzi się z melanocytów. Rozwija się na podłożu zmian barwnikowych lub jako transformacja nowotworowa de novo. Nieprawidłowości genetyczne w postaci mutacji zaburzają właściwe funkcjonowanie komórek, co skutkuje nowotworzeniem [4]. Za proces ten odpowiedzialne są mutacje w wielu miejscach genomu, m.in.: ubytek całego chromosomu 3 bądź jego ramienia, mikrodelecje długiego ramienia chromosomu 6,13 i 9, mutacje genu supresorowego p53 na krótkim ramieniu chromosomu 17 [4].

Wzrost guza w początkowym okresie rozwoju czerniaka gałki ocznej przebiega zwykle bezobjawowo. Na tym etapie choroby może on być rozpoznany przypadkowo podczas badania wziernikowego. Nowotwór najczęściej przyjmuje postać ubarwionej lub bezbarwnikowej, uwypuklonej masy rosnącej w kierunku ciała szklistego [4, 5]. Charakterystyczne jest pomarańczowe nakrapianie na powierzchni guza. Rozlana, płaska forma czerniaka - rzadsza, o gorszym rokowaniu, nieznacznie unosi nabłonek barwnikowy i często nacieka twardówkę [5-7].

Pojawienie się objawów jest spowodowane rozrostem guza i oddziaływaniem na sąsiednie struktury. Do objawów tych można zaliczyć: zaburzenia widzenia w postaci ograniczenia pola widzenia, za co odpowiedzialne jest sama masa guza i wtórne odwarstwienie siatkówki lub odłączenie naczyniówki, wtórna jaskra zamkniętego kąta, rubeoza tęczówki, samoistne krwawienie do przestrzeni podsiatkówkowej i ciała szklistego, wysięk zapalny w komorze tylnej. W zaawansowanych stadiach może dojść do nacieczenia twardówki i przejścia guza przez ścianę gałki ocznej [5-7].

Guzy o wymiarach: średnica podstawy - 3 mm, grubość - 1,5 mm, mogą już być przyczyną odległych przerzutów drogą krwi do wątroby, rzadziej do płuc i węzłów chłonnych jamy brzusznej i pachowych [5-8]. Właściwie przeprowadzone badanie przedmiotowe, podmiotowe i badania dodatkowe pozwolą ustalić prawidłowe rozpoznanie w 95% przypadków czerniaka. Złotym standardem jest pośrednie wziernikowanie

dna oka z wgłobieniem. Pozostałe metody diagnostyczne to diafanoskopia, ultrasonografia, angiografia fluoresceinowa, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny [5, 7].

Zmiany, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej czerniaka naczyniówki, to: znamiona naczyniówki, tarczowate zmiany w plamce i pozapłamkowe, w tym AMD, melanocytoma, przerost nabłonka barwnikowego siatkówki, naczyniaki naczyniówki, krwotoczne odłączenie naczyniówki lub nabłonka barwnikowego siatkówki, przerzuty raka [5, 7].

Do najczęstszych symptomów nowotworu oka zalicza się wytrzeszcz oczu, ból oczu oraz pogorszenie widzenia i wystąpienie ubytków w polu widzenia.

U dorosłych najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi wewnątrzgałkowymi są guzy przerzutowe. Bardzo często obejmują one obie gałki oczne i mogą również występować w postaci mnogich guzów w tylko jednym oku. Wystąpienie przerzutów do oka jest związane z zapadalnością na określony typ nowotworu oraz płeć. U kobiet w największym procencie (70-80%) jest to rak sutka, a na drugim miejscu (10%) rak płuc, zaś u mężczyzn przerzuty do oka daje najczęściej (40-60%) rak płuc. Leczenie guzów przerzutowych opiera się na tych samych metodach, co leczenie czerniaka błony naczyniowej, dodatkowo można stosować ogólną chemioterapię lub immunoterapię, która prowadzi do redukcji guzów[3].

Epidemiologia

Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów [1]. Według niektórych autorów ta grupa schorzeń stanowi 0,11-1,8% ogółu chorób oczu [1]. Występowanie nowotworów układu wzrokowego u dzieci jest częstsze, stanowią one od 0,5% do 4% ogólnej liczby nowotworów [1].

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym złośliwym guzem wewnątrzgałkowym, częstość występowania szacuje się od 4,3 do 10,9 nowych przypadków na milion rocznie. Ten poziom pozostaje stabilny na przestrzeni ostatnich 50 lat [9].

Liczba zachorowań na nowotwory oka (bez rozróżnienia dla czerniaka błony naczyniowej) wynosiła w 2010 roku 128 u mężczyzn i 145 u kobiet. Najwięcej zachorowań na nowotworów oka u mężczyzn notuje się w pierwszej oraz szóstej i siódmej dekadzie życia. Liczba zachorowań jest wyższa u kobiet. Ryzyko zachorowania charakteryzuje się rozkładem bimodalnym z pierwszym szczytem w pierwszych latach życia i drugim po 70 roku życia. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotworów oka w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 84,4% u mężczyzn i 82,6% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn wynosił 88,3%, wśród kobiet do 91,9%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami oka w ciągu pierwszej dekady XXI wynosiły u mężczyzn 53,5% w latach 2000-2002 i 65,2% w latach 2003-2005; u kobiet 62,0% w latach 2000-2002 i 64,2% w latach 2003-2005. Nowotwory oka powodują 83 zgony nowotworowe (0,1%). Większość zgonów z powodu nowotworów oka występuje po 40 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia. Umieralność z powodu nowotworów oka w ostatnich dwóch dekadach wykazywała tendencję malejącą u obu płci [10].

Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory oka w Polsce w latach 1990-2010

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	115	0,6	0,6
1995	133	0,7	0,7
2000	98	0,5	0,4
2005	98	0,5	0,5
2010	128	0,7	0,5
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	93	0,5	0,4
1995	126	0,6	0,5
2000	96	0,5	0,4
2005	89	0,5	0,4
2010	145	0,7	0,5
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	208	0,5	0,5
1995	259	0,7	0,6
2000	194	0,5	0,4
2005	187	0,5	0,4
2010	273	0,7	0,5

Źródło: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie [10]

Czerniak błony naczyniowej jest najczęściej występującym guzem pierwotnym. Jego częstość występowania jest zależna od kilku czynników. Pierwszym z nich jest rasa:

Kaukaska – 19,2/ 1 mln

Żółta – 0,38/ 1 mln

Czarna – 0,31/ 1 mln

Istotnym czynnikiem jest również kolor tęczówki - czerniak błony naczyniowej szacunkowo występuje częściej o 1,7-3 razy u osób z jasną tęczówką (niebieską), niż z ciemnymi (brązowymi) tęczówkami. Na zapadalność ma również duży wpływ wiek. Między 15, a 44 rokiem życia zapadalność wynosi 2,5 przypadków 1 mln/1 rok, powyżej 50 r.ż. występuje 21 przypadków na 1 mln/1 rok, zaś powyżej 65 r.ż. wzrasta już do 25 przypadków na 1ml/1rok.¹

Jeśli chodzi o ryzyko występowania guzów przerzutowych czynnikami ryzyka jest występowanie określonych pierwotnych nowotworów oraz płeć. U kobiet jest to rak sutka 80%, rak płuc 10%, ogniska nieznanne 10% oraz inne typy nowotworów < 1%. Nowotwory będące czynnikiem ryzyka u mężczyzn to przed wszystkim nowotwory płuc 40-60%, nieznanne ogniska pierwotne 25% oraz inne typy nowotworów 10%. Siatkówczak występuje przede wszystkim u dzieci w wieku ok. 2 lat i najczęściej uwarunkowany jest genetycznie [3].

Diagnostyka

Ponieważ nowotwory oka występują stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów nie ma powszechnie zalecanych badań przesiewowych w ich kierunku. W celu wczesnego wykrycia należy przeprowadzać regularne badania oczu, szczególnie u osób będących w grupie ryzyka występowania nowotworów oka.

Nowotwory oka diagnozowane są poprzez rozpoznanie najpopularniejszych symptomów ich występowania, takich jak problemy z widzeniem, utrata w polu widzenia, występowanie rosnących zmian na tęczówce czy też zmiany pozycji gałki ocznej w oczodole [3].

W większości przypadków, z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać nowotwory na podstawie ich obrazu klinicznego, podczas oglądania chorego w świetle dziennym i w oparciu o dane uzyskane z wywiadu. Dodatkowych informacji dostarcza wynik badania histopatologicznego wykonanej wcześniej biopsji. W przypadku niewielkich zmian zlokalizowanych na zewnątrz oczodołu, szczególnie w okolicy powiek, badania te są wystarczające dla rozpoczęcia leczenia. W przypadku rozległych i głębokich zmian nowotworowych i w razie podejrzenia lokalizacji pierwotnie wewnątrz oczodołu, lub wnikania guza do oczodołu z zewnątrz koniecznym jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych [2].

W badaniach obrazowych wykorzystuje się różnego rodzaju metody oraz nowoczesne narzędzia diagnostyczne. W celu diagnozy czerniaka błony naczyniowej oka wykonuje się m.in. badanie fundoskopowe (badanie dna oka, przeprowadzane za pomocą oftalmoskopu), USG, angiografia fluorescencyjna, badanie RTG, tomografię optyczną, tomografię komputerowa oraz rezonans magnetyczny [11].

Zaawansowanie technologiczne prowadzonej diagnostyki doprowadziło do znacznych postępów w zdolności do diagnozowania pierwotnego czerniaka błony naczyniowej oka Według raportu opublikowanego przez Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), rozpoznanie kliniczne czerniaka błony naczyniowej oka jest możliwe z dokładnością większą niż 99% [12].

Leczenie

Sposób postępowania z pacjentem [3].

Guzy przerzutowe oraz **czerniak błony naczyniowej** są najczęściej występującymi nowotworami oka u pacjentów dorosłych. Ryzyko ich wystąpienia uwarunkowane jest między innymi poprzez wiek jak również w przypadku guzów przerzutowych występowaniem innych nowotworów. Zarówno guzy przerzutowe jak i czerniaka błony naczyniowej leczy się za pomocą takich samych metod.

¹ Radioterapia protonowa w leczeniu nowotworów oka, Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Katedra Okulistyki UJ CM, <http://www.ifj.edu.pl/wyd/radioterapia/brd.pdf?lang=en>.

Wśród guzów rozróżnia się podział na guzy małe, średnie oraz duże. Za guzy małe uważa się guzy, których średnica jest mniejsza niż 10 mm, guzy średnie to guzy o średnicy od 10 do 15 mm, zaś guzy duże klasyfikuje się, jako guzy o średnicy powyżej 15 mm zajmujące 30 % gałki ocznej.²

W leczeniu nowotworów oka można wyróżnić pięć głównych rodzajów leczenia[11]:

1. zabiegi operacyjne,
2. radioterapia,
3. terapia laserowa,
4. chemioterapia.
5. terapia celowana i immunoterapia

Zabiegi operacyjne stosowane są w zależności od wielkości i położenia guza. Obecnie stosowane są znacznie rzadziej ze względu na postępy w radioterapii. Do zabiegów chirurgicznych można zaliczyć usunięcie części tęczówki samej, razem z niewielką częścią gałki ocznej lub ciała rzęskowego. Tego typu operacje stosowane są w przypadku małych czerniaków tęczówki. Możliwa jest również resekcja nowotworu (usunięcie) w przypadku małych czerniaków ciała rzęskowego lub naczyniówki, jednak jest to wyjątkowo trudny zabieg, który może skutkować poważnymi powikłaniami i problemami z zachowaniem funkcji widzenia u pacjenta. W przypadku dużych guzów, które zajmują ponad 30% gałki ocznej wykonuje się zabieg wyluszczenia polegający na usunięciu całej gałki ocznej. Może być on stosowany również przy małych guzach, ale obecnie odchodzi się od tego rodzaju operacji na rzecz radioterapii, która umożliwia zachowanie narządu wzroku oraz jego funkcji. W przypadku wyluszczenia gałki ocznej możliwe jest umieszczenie w oczodole implantu.³

Alternatywą dla zabiegów chirurgicznych jest **radioterapia**, która pozwala na zachowanie oka oraz funkcji widzenia u pacjenta. W radioterapii stosuje się wysokie dawki promieniowania w celu uśmiercenia komórek nowotworowych. W tym rodzaju terapii występuje możliwość utraty narządu wzroku, jeśli dawka skierowana zostanie na inne partie gałki ocznej poza guzem.

Brachyterapia jest radioterapią, która polega na umieszczeniu, w guzie lub w jego pobliżu, małych radioaktywnych kapsulek. Jest to obecnie najpowszechniejsza metoda stosowana w leczeniu małych i średnich nowotworów oka, która wykazuje się taką samą skutecznością jak zabieg wyluszczenia gałki ocznej. Kapsułki wykonane z radioaktywnego materiału umieszczane są na zewnątrz oka razem ze specjalnymi plastrami, które pozwalają utrzymać je w odpowiednim miejscu. Zabieg ten trwa zwykle około 1-2 godzin, a kapsułki wraz z plastrami pozostawiane są na okres 4-7 dni w zależności od wielkości guza i mocy brachyterapii. Terapia ta nie może być stosowana dla guzów umieszczonych w okolicach nerwu wzrokowego, który odpowiada za przewodzenie sygnałów z oka do mózgu.

Drugim rodzajem radioterapii jest **radioterapia zewnętrzną wiązką**. Są to wszystkie rodzaje radioterapii, których źródło nie jest umieszczone w ciele człowieka, a wiązka promieniowania jest skoncentrowana wyłącznie na guzie. W leczeniu nowotworów oka wykorzystywane są głównie dwa rodzaje radioterapii zewnętrzną wiązką. Pierwsza z nich to **terapia protonowa**, która wykorzystuje pozytywne części atomu, jakimi są protony w celu skoncentrowania ich wiązki na nowotworze oka. W przeciwieństwie do promieni X, które uwalniają energię zarówno przed jak i po osiągnięciu celu, protony powodują niewielkie uszkodzenia tkanek, przez które przechodzą. Działanie to skutkuje większym napromieniowaniem samego guza przy znacznie mniejszym uszkodzeniu tkanek go otaczających. Leczenie tą metodą nie jest bolesne i stosowane jest w leczeniu nowotworów małych oraz średnich. Terapia wiązką protonów jest jednak stosunkowo droga. W przypadku terapii wiązką protonów oraz brachyterapii może wystąpić uszkodzenie zdrowych części gałki ocznej i w konsekwencji doprowadzić do utraty wzroku lub konieczności wyluszczenia całej gałki ocznej. Drugim rodzajem terapii wiązką zewnętrzną jest **radiochirurgia stereotaktyczna**, która dostarcza dużą i precyzyjną wiązkę promieniowania w obszar guza podczas jednej sesji. W rzeczywistości nie jest to zabieg chirurgiczny, a wiązka promieni może być dostarczona w dwojaki sposób. Pierwszą metodą jest jednorazowe skoncentrowanie 'tysięcy' wiązek promieniowania pod różnym kątem na guzie. Metoda ta wykorzystywana jest przy użyciu tzw. Gamma Knife. Drugim sposobem jest wykorzystanie linowego akcelatora (maszyny tworzącej promieniowanie) kontrolowanego za pomocą komputera. Maszyna porusza

² Margo CE, The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview, <http://www.moffitt.org/CCJRoot/v11n5/pdf/304.pdf>, September/October 2004, Vol. 11, No. 5,

³ Gragoudas ES, Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years, <http://www.iovs.org/content/47/11/4666.full.pdf>, Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2006, Vol. 47, No. 11

się wokół głowy pacjent wysyłając wiele wiązek promieniowania do guza pod różnym kątem, ale nie w tym samym czasie.

Kolejną formą terapii jest **terapia laserowa**, czyli leczenie wiązką światła lub lasera diodowego. Przeźreniczna termoterapia (TTT) jest jedną z najczęściej stosowanych form leczenia czerniaka błony naczyniowej. W tym leczeniu stosowana jest podczerwień w celu ogrzania guza i spowodowania jego obumarcia. Metoda ta uważana jest za skuteczną w leczeniu małych guzów, ponieważ mają one tendencję do dużej absorpcji światła. Leczenie to zazwyczaj nie jest stosowane jako główne leczenie, ale jako leczenie pomocnicze po brachyterapii. Negatywnym efektem tej terapii może być uszkodzenie zdrowych partii gałki ocznej, co może skutkować utratą wzroku.

Chemioterapię podawana jest dożylnie lub doustnie, ma ona wpływ na cały organizm pacjenta. Ten rodzaj leczenia stosowany jest zazwyczaj w przypadku guzów przerzutowych. Chemioterapia podawana może być jako główne leczenie, częściej jednak stosowana jest jako leczenie pomocnicze w radioterapii. Dawka, w jakiej jest podawana zależy od wielkości guza i jego zaawansowania. Chemioterapia wywołuje szereg działań niepożądanych, które mają negatywny wpływ na samopoczucie pacjenta, takich jak wypadnie włosów, utrata apetytu, nudności oraz wymioty i wiele innych.

Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowana jest najczęściej dakarbazyna. Stosowana jest również wielolekowa chemioterapia (w tym w badaniach klinicznych) w skład której wchodzi m.in. substancje czynne: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b, IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Większość schematów stosowana jest jako leczenie off-label [13].

Terapia celowana. Czerniak, który rozprzestrzenił się poza oko może być trudny do leczenia, a jeszcze standardowe leki chemoterapeutyczne są zazwyczaj mało skuteczne.

W ostatnich latach, badacze opracowali nowsze rodzaje leków do leczenia zaawansowanego czerniaka. Niektóre z tych leków są obecnie stosowane do leczenia czerniaka skóry, ale nie jest jeszcze jasne czy będą one okazać się pomocnym w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Te nowsze leki generalnie dzielą się na 2 grupy.

Immunoterapia: Leki te działają poprzez wspomaganie własnego systemu immunologicznego, umożliwiając jego aktywację. Ipilimumab (Yervoy®) to lek, którego skuteczność w badaniach u części pacjentów z czerniakiem skóry. Jest obecnie badany pod kątem zastosowania w czerniaku oka. Liczne inne leki immunoterapeutyczne też wydają się być obiecujące, są jednak dopiero we wstępnych fazach badań.

Terapie celowane: leki ukierunkowane na komórki czerniaka Około połowa wszystkich czerniaków skóry mają zmiany (mutacje) w genie o nazwie BRAF, i kilka leków, których celem jest ingerencja w zmiany genu, jest teraz dostępnych w leczeniu tych nowotworów. Niestety, mutacja ta jest znacznie mniej powszechna w czerniaku błony naczyniowej (w tym tęczówki). Leki te nadal pozostają w fazie badań klinicznych.

Metody pozwalające na zachowanie gałki ocznej (brachyterapia, resekcja guzów) stały się w ostatnim dziesięcioleciu metodami leczenia z wyboru w przypadkach: małych i średnich czerniaków, guzów przerzutowych i siatkówczaków. W przypadku dużych guzów nadal konieczne jest wyłuszczenie gałki ocznej.

Celem leczenia jest przede wszystkim zapobieganie przerzutom i możliwość zachowania widzenia [9]. Należy też podkreślić fakt, iż pomimo odpowiedniego i stosunkowo wczesnego leczenia miejscowego, u połowy pacjentów dojdzie do nawrotu i rozwoju przerzutów średnio 2,5 roku po początkowej diagnozie [9].

Rokowanie

Czerniak błony naczyniowej daje często odległe przerzuty np. do wątroby i płuc. Jest najczęściej spotykany u osób dorosłych w podeszłym wieku i czasem może nie dawać żadnych objawów. Do najczęstszych symptomów można zaliczyć pogorszenie wzroku oraz ubytki w polu widzenia. Rokowania uzależnione są od wieku chorego, ogólnego stanu zdrowia i wielkości guza. W momencie rozpoznania zaledwie u 2% chorych stwierdza się obecność przerzutów, ostatecznie jednak połowa chorych umiera z powodu rozsiania nowotworu. 5 letnia śmiertelność z powodu czerniaka błony naczyniowej sięga nawet 53%. Według danych z piśmiennictwa mediana przeżyć waha się od 2 do 9 miesięcy [14]. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby [14]. Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, u 50% pacjentów dojdzie do nawrotu i przerzutów średnio 2,5 roku od pierwotnej diagnozy choroby [9].

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (art. 31a ust. 1 pkt. 2), w szczególności prowadzące do

- przedwczesnego zgonu
- niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- obniżenia jakości życia

Uwagi AOTM: Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. Rutkowskiego „Zaawansowane czerniaki gałki ocznej nie mają wykazane w terapii żadnych leków wydłużających przeżycia chorych, stosowane są wielolekowe schematy chemioterapii. Preferowane są badania kliniczne”.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Ocenianą substancją leczniczą jest treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka.

Wyżej opisane świadczenie finansowane obecnie jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym [14]. Synteza leku została dokonana w 1961 r. Około 30% treosulfanu ulega wydaleniu przez nerki w postaci niezmienionej, z czego 90% w ciągu pierwszych 6 godzin od infuzji [14, 15].

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [14, 15]. W badaniach wykazano, że lek ten wykazuje aktywność przeciwko wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki) [14, 16-18]. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci [14, 19, 20].

Treosulfan może być stosowany w grupie starszych chorych, ale konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów nerkowych ze względu na ryzyko neutropenii, a także nerkową eliminację leku [14]. Przeciwwskazania do stosowania treosulfanu obejmują nadwrażliwość na lek oraz ciężką, długotrwałą mielosupresję. W związku z kumulacyjną toksycnością hematologiczną zaleca się częstszą kontrolę morfologii krwi już od trzeciego cyklu leczenia, zwłaszcza w grupie chorych leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi lub obecnie w skojarzeniu treosulfanu z innymi lekami cytostatycznymi [14]. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [14, 21].

2.2.1. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych

Wpływ na poprawę zdrowia obywateli (art. 31a ust. 1 pkt. 1a) przy uwzględnieniu priorytetów zdrowotnych określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31a ust. 2 Ustawy (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126)

Wpływ na poprawę zdrowia obywateli (art. 31a ust. 1 pkt. 1a) przy uwzględnieniu priorytetów zdrowotnych określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31a ust. 2 Ustawy (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126)

- zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
 - chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
 - nowotworów złośliwych
 - przewlekłych chorób układu oddechowego
- ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych

- zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych
- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych
 - spożywaniem alkoholu
 - używaniem substancji psychoaktywnych
 - paleniem tytoniu
- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym
- zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
 - chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
 - nowotworów złośliwych
 - przewlekłych chorób układu oddechowego
- ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych
- zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych
- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych
 - spożywaniem alkoholu
 - używaniem substancji psychoaktywnych
 - paleniem tytoniu
- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym

2.2.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Zgodnie z kartą problemu zdrowotnego przekazaną przez MZ, w przypadku niezakwalifikowania ww. świadczenia jako gwarantowanego, brak będzie możliwości leczenia w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Przerzutowy czerniak gałki ocznej jest bardzo rzadkim nowotworem, całkowitą liczbę chorych można szacować na <30 rocznie.
Prof. dr hab. n med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii Opinia z grudnia 2013 r.	Kilkunastu chorych rocznie (niewielka liczba związana z dość szerokim spektrum możliwości leczenia systemowego chorych na czerniaki).

2.3. Interwencja oceniana i komparatory

2.3.1. Interwencja

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym [14]. Synteza leku została dokonana w 1961 r. Około 30% treosulfanu ulega wydaleniowi przez nerki w postaci niezmienionej, z czego 90% w ciągu pierwszych 6 godzin od infuzji [14, 15].

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [14, 15]. W badaniach wykazano, że lek ten wykazuje aktywność przeciwko wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki) [14, 16-18]. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci [14, 19, 20].

Treosulfan może być stosowany w grupie starszych chorych, ale konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów nerkowych ze względu na ryzyko neutropenii, a także nerkową eliminację leku [14]. Przeciwwskazania do stosowania treosulfanu obejmują nadwrażliwość na lek oraz ciężką, długotrwałą mielosupresję. W związku z kumulacyjną toksycznością hematologiczną zaleca się częstszą kontrolę morfologii krwi już od trzeciego cyklu leczenia, zwłaszcza w grupie chorych leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi lub obecnie w skojarzeniu treosulfanu z innymi lekami cytostatycznymi [14]. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [14, 21].

Może być rozważaną opcją terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny [14].

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny, produkt leczniczy Treosulfan jest zarejestrowany w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). Ostatnia – Białoruś 2010 r. W USA lek został zastrawany w 1994 r. oraz uzyskał status leku sierociego. Brak informacji o aktualnym statusie leku w USA⁴.

Treosulfan jest dostępny w postaci kapsułek 250 mg oraz proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (1000 mg, 5000 mg).

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [14]. W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu.

Zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę (korespondencja, grudzień 2013 załączona do raportu AOTM nr: AOTM-BP-431-18/2013), w Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu. Firma Medac nie posiada i nie ma wiedzy o istnieniu analiz HTA dla ww. produktu.

⁴ Źródło: www.fda.gov.pl (dostęp:05.08.14r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Lek jest zarejestrowany w leczeniu raka jajnika (różne postaci choroby- zgodnie z niżej przedstawioną tabelą)

Tabela 3. Worldwide Marketing Approval Status Treosulfan

Date of First Authorisation	Approved Name	Approved Strength	Approved Route of Administration	Indication(s)	Approved Dose(s)	Country
Jan 6, 1981	Ovostat 250 mg Hartkapseln	250 mg	Capsule, hard	Palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV	400 - 600 mg Treosulfan/m ² body surface area	Germany
Jan 22, 1991	Ovostat 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusions-lösung	1000 mg	Powder for solution for infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV	8 g Treosulfan/m ² body surface area	Germany
Jan 22, 1991	Ovostat 5000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusions- lösung	5000 mg	Powder for solution for infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV	8 g Treosulfan/m ² body surface area	Germany
Jun 1, 1973 Jul 24, 1998 (Renewal)	Treosulfan "medac", kapsler 250 mg	250 mg	Capsules, hard	Certain malignant disorders, especially ovarian cancer	The doctor will fix the exact dose	Denmark
Dec 13, 1990	Treosulfan "medac", infusionssubstans 1 g Treosulfan	1 g	Powder for solution or infusion	Some malignant disorders, especially ovarian cancer	Is given as an intravenous injection in a dose which is fixed by a doctor	Denmark
Dec 13, 1990	Treosulfan "medac", 5 g Pulver til infusionsvaeske, Oplosning	5 g	Powder for solution for injection or infusion	Some malignant disorders, especially ovarian cancer	Is given as an intravenous injection in a dose which is fixed by a doctor	Denmark
Jan 20, 1992 Jan 16, 1998 (Renewal)	Treosulfan Capsules 250 mg	250 mg	Capsule hard	For the treatment of all types of ovarian cancer	The doctor will fix the exact dose	United Kingdom

Jan 20, 1992 Apr 15, 2007 (Renewal)	Treosulfan Injection	Vials containing 1 g or 5 g Treosulfan	Powder for solution for injection or infusion	For the treatment of all types of ovarian cancer	Doses up to 1.5 g/m ² (into abdomen) or 3 g/m ² (into vein) will be given as an injection. Larger doses will be administered as a drip given into a vein (intravenous infusion) at a rate of 3 g/m ² every 5 - 10 minutes	United Kingdom
Mar 24, 1992	Treosulfan Powder for solution for injection or infusion 5 g	5 g	Powder for solution for injection or infusion	For the treatment of all types of ovarian cancer	Doses of up to 1.5 g/m (into abdomen) or 3 g/m (into vein) will be given as an injection. Larger doses will be administered as a drip given into a vein (intravenous infusion) at a rate of 3 g/m ² every 5-10 minutes	Ireland
May 14, 1993	Treosulfan 1000 medac	1000 mg	Powder for solution for Infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian carcinoma FIGO stage II-IV	Is given as an intravenous injection at a dose that is fixed by a doctor	Netherlands
May 14, 1993	Treosulfan 5000 medac	5000 mg	Powder for solution for infusion	Palliative treatment of epithelial ovarian carcinoma FIGO stage II-IV	Is given as an intravenous injection at a dose that is fixed by a doctor	Netherlands

Sept 25, 2008	Treosulfan medac	1000 mg	i.v.	Treosulfan 1000 mg (5000 mg) is indicated either alone (monotherapy) or in combination with other antineoplastic substances for palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV. A monotherapy with Treosulfan is indicated if a contraindication against Cisplatin exists. In all other cases, Treosulfan should be combined with Cisplatin	1 x 5 vials	Russia
Dec 12, 2008	Treosulfan medac 1 g Treosulfan medac 5 g	1000 mg 5000 mg	i.v.	Treosulfan 1000 mg (5000 mg) is indicated either alone (mono-therapy) or in combination with other antineo-plastic substances for palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV. A monotherapy with Treosulfan is indicated if a contraindication against Cisplatin exists. In all other cases, Treosulfan should be combined with Cisplatin	1 x 1 (5) vial(s)	Ukraine
Feb 25, 2010	Treosulfan medac 1 g	1000 mg	i.v	Treosulfan 1000 mg (5000 mg) is indicated either alone (mono-therapy) or in combination with other antineo-plastic substances for palliative treatment of epithelial ovarian cancer of FIGO grades II-IV. A monotherapy with Treosulfan is indicated if a contraindication against Cisplatin exists. In all other cases, Treosulfan should be combined with Cisplatin	1 x 5 vials	Belarus

Źródło: materiały przekazane przez podmiot odpowiedzialny (05.12.2013r.)

Charakterystyka Produktu z Irlandii i Wielkiej Brytanii wskazuje szerokie zastosowanie „leczenie raka jajnika”, włączając oporne leczenie na standardową terapię [14].

Zgodnie z informacją dostępną na stronie www.medicines.org.uk, treosulfan jest zarejestrowany „do leczenia wszystkich rodzajów nowotworów jajnika, zarówno jako terapia uzupełniająca do operacji jak również w leczeniu paliatywnym. Niekontrolowane badania wskazują na aktywność leku w szerokim zakresie nowotworów. Ze względu na brak oporności krzyżowej pomiędzy treosulfanem i innymi środkami cytotoksycznymi, treosulfan może być użyteczny we wszystkich nowotworach opornych na terapię konwencjonalną. Treosulfan jest używany w schematach skojarzonych, w połączeniu z winkrystyną, metotreksatem, 5-FU i prokarbazyną” [22, 23].

W terapii konwencjonalnej chore otrzymują jednorazowo 3-8 g/m² co 1-4 tygodnie lub całkowitą dawkę 21-28 g p.o. przez pierwsze 8 tygodni leczenia [22, 23].

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ocenianym wskazaniem jest leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69)

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 4. Wskazania do zastosowania ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Nie ma wskazań do stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka.

Uwagi AOTM: wnioskowane wskazanie jest stosowaniem leku we wskazaniach pozarejestacyjnych. Nieliczne wytyczne wymieniają treosulfan w schematach stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 5. Wcześniejsze oceny technologii wnioskowanej przeprowadzone przez AOTM

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	Treosulfan - w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka. Uzasadnienie Wskazania C69 oraz C69.9 obejmują szeroką i niejednorodną grupę występujących stosunkowo rzadko nowotworów złośliwych oka i jego przydatków. Mogą one mieć charakter zmian pierwotnych lub przerzutowych do gałki ocznej, w tym drugim przypadku przede wszystkim u osób starszych. Zależnie od pochodzenia i stopnia zaawansowania tych nowotworów oraz wieku pacjentów przyjęte są różne modele chemioterapii mono- i wielolekowej. Nie znaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących zasadności stosowania treosulfanu w zdecydowanej większości nowotworów złośliwych oka. Wyjątek stanowi czerniak błony naczyniowej oka, charakteryzujący się złym rokowaniem i nie przekraczającym 1% pułapem odpowiedzi na stosowane schematy chemioterapii wielolekowej bez lub z uwzględnieniem w nich dekarbazy. Na podstawie podejmowanych prób klinicznych opisanych w dostępnej literaturze można sugerować, że skuteczność treosulfanu, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną, może być w takich przypadkach wyższa, niezależnie od złego rokowania, jednakże z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji oraz wyższym odsetkiem przypadków

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	okresowej stabilizacji choroby oraz częściowej remisji. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie badań I i II fazy. Brak randomizowanych badań klinicznych III fazy można tłumaczyć rzadkością występowania tego typu nowotworu oraz jego złym rokowaniem rzutującym na liczebności grup chorych i czasokres obserwacji klinicznych. Te same czynniki mają znaczenie dla oceny obciążeń finansowych płatnika publicznego ze względu na możliwość kwalifikowania do tego typu terapii bardzo wąskiej grupy pacjentów, w ograniczonych przedziałach czasowych. Przedziały te oraz charakter nowotworu nie stanowią także podstawy do rozważania działań ubocznych treosulfanu, opisywanych przede wszystkim u kobiet leczonych w przebiegu zaawansowanych postaci raka jajnika.
<p>Rekomendacja nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (oceniona w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS = 15,3 m-ca i PFS = 7,1 m-ca). W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy, w którym porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka, wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące, p = 0.008) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, p = 0.073), stosując leczenie skojarzone GemT.</p> <p>Profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony do innych leków onkologicznych, w odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.</p>
<p>Treosulfan - w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C56 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2014 z dnia 31 marca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: treosulfanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C56.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie treosulfanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C56 (nowotwór złośliwy jajnika), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy treosulfan nie jest zarejestrowany w Polsce i sprowadzany jest w ramach importu docelowego. Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika, jednakże nie odnaleziono pełnotekstowych rekomendacji klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania treosulfanu w nowotworach jajnika.</p> <p>Badania bezpośrednio porównujące skuteczność treosulfanu i innych cytostatyków (karboplatyna i topotekan) stosowanych w leczeniu raka jajnika wskazują, że pomimo posiadanej przez treosulfan skuteczności przeciwnowotworowej (wykazanej w badaniach jednoramiennych), terapia na nim oparta jest mniej efektywna klinicznie. Dostępne dane kliniczne wskazują na niższą skuteczność terapii treosulfanem w porównaniu do terapii alternatywnych (karboplatyna w I linii, topotekan w II linii), co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej. Wprawdzie wykazano skuteczność treosulfanu w II linii leczenia w porównaniu do leuporeliny (DuBois 2002) w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, niemniej jednak terapia hormonalna w ocenianym wskazaniu jest nadal postępowaniem eksperymentalnym, nie wymienionym w standardach postępowania klinicznego, nie jest również systemowo finansowana w Polsce.</p>
<p>Rekomendacja nr 103/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C56 (nowotwór złośliwy jajnika).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Treosulfan jest jednym z cytostatyków alkilujących zarejestrowanych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, w tym w przypadku oporności na związki platyny. Lek został zarejestrowany po raz pierwszy w 1973 r. w Danii, nigdy jednak nie wnioskowano o jego rejestrację w Polsce. Obecnie sprowadzany jest do Polski w ramach importu docelowego.</p> <p>Badania bezpośrednio porównujące skuteczność treosulfanu i innych cytostatyków (karboplatyna i</p>

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
treosulfanu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C56 (nowotwór złośliwy jajnika), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej	topotekan) stosowanych w leczeniu raka jajnika wskazują, że pomimo posiadanej przez treosulfan skuteczności przeciwnowotworowej (wykazanej w badaniach bez grupy kontrolnej), terapia na nim oparta jest mniej efektywna klinicznie. Dostępne dane kliniczne wskazują na niższą skuteczność terapii treosulfanem w porównaniu do terapii alternatywnych (karboplatyna w I linii, topotekan w II linii).

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

Zgodnie z odnalezionym piśmiennictwem i opinią eksperta klinicznego, treosulfan w nowotworach oka stosowany jest wyłącznie w czerniaku błony naczyniowej oka.

Ekspert kliniczny (prof. Krzakowski, grudzień 2003) wskazuje jako komparator dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem.

Metody leczenia czerniaka błony naczyniowej obejmują przede wszystkim brachyterapię, radioterapię, termoterapię oraz resekcję guza. Standardowym leczeniem pacjentów u których doszło do przerzutów (w 90% dotyczy to wyłącznie wątroby) jest chemioterapia oparta na lekach alkilujących takich jak dakarbazyna i fotemustyna [9]. Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowana jest również wielolekowa chemioterapia (w tym w badaniach klinicznych) w skład której wchodzi m.in. substancje czynne: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b, IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Większość schematów stosowana jest jako leczenie off-label.

Podkreślić należy fakt, że przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. Według danych z piśmiennictwa mediana przeżyć waha się od 2 do 9 miesięcy. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1%. Aktywność treosulfanu badanego w liniach komorkowych czerniaka błony naczyniowej może być znacznie wyższa, szczególnie w przypadku połączenia treosulfanu z gemcytabiną. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka [14].

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

Tabela 6. interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Zaawansowane czerniaki gałki ocznej nie mają wykazane w terapii żadnych leków wydłużających przeżycia chorych, stosowane są wielolekowe schematy chemioterapii. Preferowane są badania kliniczne.

Z uwagi na fakt, iż terosulfan podobnie jak inne schematy chemioetrapii stosowane są w przerzutach, kiedy inne opcje, w tym nielekowe nie mogą być wykorzystane, przytoczono informację o chemioterapeutykach finansowych w ocenianym wskazaniu.

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) we wskazaniu C69.0 finansowane są następujące substancje czynne: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, thiotepum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Substancje te znajdują się na wykazie C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Dodatkowo, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, załącznik nr 2 (wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10) we wskazaniu C69 finansowane są substancje czynne: vindesinum i teniposidum. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej załącznik nr 6 (wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10), we wskazaniu C69 finansowana jest substancja czynna vindesinum.

3. Opinie ekspertów, konsultantów krajowych i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem, Agencja wystąpiła do następujących ekspertów klinicznych:

- Dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki, Konsultant Wojewódzki - Onkologia kliniczna (woj. Małopolskie)
- Dr hab. n. med. Piotr Potemski, Konsultant Wojewódzki - Onkologia kliniczna (woj. Łódzkie)
- Prof. dr hab. med. Piotr Wysocki, Kierownik Kliniki Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa
- **Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa**
- Prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz, Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań
- Prof. nadzw. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek, Konsultant Wojewódzki – Okulistyka (woj. Mazowieckie)
- Prof. dr hab. Wanda Romaniuk, Krajowy Konsultant – Okulistyka, Katedra Okulistyki ŚUM, Katowice
- **Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon, Konsultant Wojewódzki – Okulistyka (woj. Małopolskie)**

Tabela 7. stanowiska ekspertów

Ekspert	Opinia
Prof. Rutkowski (złożono deklarację konfliktu interesów)	Na podstawie dostępnych nie ma wskazań do finansowania leczenia treosulfanem chorych na zaawansowane czerniaki gałki ocznej w ramach świadczeń gwarantowanych. Pomimo, że jest to lek, który wykazuje aktywność w leczeniu przerzutowych czerniaków, to badania dotyczącego tego leku są niewielkie liczebnie i nie ma dowodów na przedłużenie przeżyć chorych przy stosowaniu treosulfanu. Treosulfan jest lekiem niezarejestrowanym do leczenia czerniaka, był oceniany w badaniach II fazy w monoterapii i w leczeniu skojarzonym leczenia przerzutowego czerniaka gałki ocznej, Badanie z 2006 roku (O'Neill) na 15 chorych nie wykazało aktywności skojarzenia dakarbazyny i treosulfanu (2 SD/ 15 chorych), mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12 tygodni. Skojarzenie treosulfanu z gemcytabiną wiązało się z medianą OS 6-9 miesięcy. Badanie z losowym doбором chorych na treosulfanem versus treosulfanem z gemcytabiną na 48 chorych wykazało różnicę mediany PFS na korzyść leczenia skojarzonego 2 vs 3 miesiące. W porównaniu z opublikowanym w 2014 roku badaniem z fotemustyną stosowaną w przerzutowym czerniaku gałki ocznej (i ocenionym jako negatywne), wyniki te są gorsze. Treosulfan nie jest przedmiotem międzynarodowych rekomendacji w zakresie terapii czerniaka.
Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon Brak deklaracji konfliktu interesów	W leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka (pierwotnego nowotworu) nie stosuje się treosulfanu. Na podstawie literatury wiadomo, że treosulfan może być stosowany w leczeniu odległych przerzutów czerniaka błony naczyniowej. Osobiście nie mam klinicznego doświadczenia w stosowaniu tego leku.

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

3.2. Opinie konsultantów krajowych

Tabela 8. Opinie w sprawie ocenianej technologii

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. Krzakowski, Konsultant Krajowy (onkologia)</p> <p>Zgodnie z korespondencją mailową z dn. 13.08.2014 r. Prof. wyraził zgodę na wykorzystanie opinii w przedmiocie sprawy z grudnia 2013 r. W grudniu 2013 r. złożono deklarację konfliktu interesów</p>	<p>Opinia z grudnia 2013 r. „Finansowanie treosulfanu może być rozważane w przypadku chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia choroby) czerniaka błony naczyniowej oka w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia. Lek jest najczęściej stosowany w schemacie z cisplatyną i/lub gemcytabiną.”</p>
<p>Prof. dr hab. Wanda Romaniuk, Konsultant Krajowy (okulistyka)</p>	<p>Brak odpowiedzi</p>

3.3. Opinia Prezesa NFZ

Opinia Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych wg art. 31c ust. 3 pkt. 2 i art. 31a ust. 1 pkt. 7 Ustawy.

Opinia Prezesa NFZ z dn. 20 sierpnia br. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0289/W/25697/PM):
 ‘(...)Uprzejmie informuję, że wyrażam pozytywną opinię dla objęcia finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych, w oparciu o przepisy dotyczące importu docelowego. Na podstawie danych z systemu informatycznego NFZ zostało ustalone, że wydatki na finansowanie leczenia lekiem *Ovastat* (treosulfan) w rozpoznaniu czerniak błony naczyniowej oka (ICD-10 C69) w 2013 r. wyniosły 25211,01 zł (2 zgody na chemioterapię niestandardową dotyczącą 2 pacjentów) a w 2014 r. wyniosły 14081,40 zł (1 zgoda na chemioterapię niestandardową). W 2011r. i w 2012 r. Fundusz nie finansował leczenia z zastosowaniem terosulfanu w przedmiotowym wskazaniu. (...) Informuję również, że z uwagi na fakt, że w 2012 r. Fundusz udzielił świadczeń 56 pacjentom, a w 2013 r. Fundusz udzielił 40 świadczeń pacjentom z przedmiotowymi wskazaniami, w przypadku objęcia finansowaniem przedmiotowych technologii medycznych w ramach programów zdrowotnych (lekowych), prawdopodobna populacja leczonych z zastosowaniem przedmiotowych technologii medycznych może być znacznie wyższa i w związku z powyższym przyszłe wydatki refundacyjne Funduszu mogą znacznie przekroczyć kwoty wskazane powyżej”.

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone (data wyszukiwania: 08.08.2014 r.) w bazach bibliograficznych: MEDLINE (przez PubMed); Embase (przez platformę Ovid); The Cochrane Library oraz na stronach baz wytycznych: TRIP Database (www.tripdatabase.com), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) oraz Guidelines International Network (www.g-i-n.net) i w zasobach internetowych towarzystw medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania treosulfanu w nowotworach oka. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

Odnalezione 4 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii czerniaka błony naczyniowej oka, tj. Australia i Nowa Zelandia - Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Ocular and Periocular Melanoma: Supplementary Document, 2008 [24]; Belgia - Centre du Cancer, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain. Practice guidelines, 2013 [9]; American Cancer Society. Eye Cancer. Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), 2013, 2013 [11] National Cancer Institute, 2014. Żadna z nich nie wymieniają treosulfanu.

Rekomendacje wskazują, że metody leczenia czerniaka błony naczyniowej są standardowe i obejmują chirurgię (resekcję nowotworu), radioterapię, brachyterapię, usunięcie guza laserem. Leczeniem pacjentów u których doszło do przerzutów (w 90% dotyczy to wyłącznie wątroby) jest chemioterapia oparta na lekach alkilujących takich jak dakarbazyna i fotemustyna. Leczenie to nie wydłuża przeżycia całkowitego. Wymagana są badania kliniczne w celu potwierdzenia skuteczności m.in. ipilimumabu w przedmiotowym wskazaniu. Czerniaki błony naczyniowej nie odpowiadają dobrze na leczenie chemioterapeutyczne – w przypadku konieczności stosowania odwołanie do wytycznych leczenia czerniaków skóry⁵. Wytyczne wskazują, że wykorzystuje się m.in. takie substancje jak: dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, karmustyna, cisplatyna, karboplatyna, vinblastyna. Rekomendacja National Cancer Institute, 2014⁶ podkreśla, iż w przypadku zaawansowanych czerniaków gałki ocznej brak jest efektywnego leczenia systemowego i pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych.

Dodatkowo odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia czerniaków ogólnie (Europa 2012 oraz Niemcy 2008), w których wymieniane są schematy z treosulfanem. Odnaleziono również 2 informacje z receptariusza szpitalnego i wskazują m.in. sposób podawania leku w czerniaku błony naczyniowej oka.

⁵ źródło: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma> dostęp: 18.08.2014 r.

⁶ źródło: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/intraocularmelanoma/HealthProfessional> dostęp: 18.08.2014 r.

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Tabela 9. Przegląd rekomendacji dotyczących zastosowania treosulfanu

Kraj	Autor, Organizacja, Rok	Komentarz										
Europa	Multi-disciplinary experts from the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Garbe C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012 [25]	Chemioterapia zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej:										
		Table 9 Chemotherapy for advanced uveal melanoma										
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">lek</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">Fotemustine</td> <td style="border-top: 1px solid black;">Induction cycle 100 mg/m² intraarterial (hepatic artery) over 4 h weekly for 4 weeks; then 5 week pause; then repeat every 3 weeks</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">Treosulfan/Gemcitabine</td> <td style="border-top: 1px solid black;">Treosulfan 5 g/m² i.v. day 1</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;"></td> <td style="border-top: 1px solid black;">Gemcitabin 1 g/m² i.v. day 1</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;"></td> <td style="border-top: 1px solid black;">Repeat every 3 weeks</td> </tr> </tbody> </table>	lek	dawka	Fotemustine	Induction cycle 100 mg/m ² intraarterial (hepatic artery) over 4 h weekly for 4 weeks; then 5 week pause; then repeat every 3 weeks	Treosulfan/Gemcitabine	Treosulfan 5 g/m ² i.v. day 1		Gemcitabin 1 g/m ² i.v. day 1		Repeat every 3 weeks
		lek	dawka									
		Fotemustine	Induction cycle 100 mg/m ² intraarterial (hepatic artery) over 4 h weekly for 4 weeks; then 5 week pause; then repeat every 3 weeks									
Treosulfan/Gemcitabine	Treosulfan 5 g/m ² i.v. day 1											
	Gemcitabin 1 g/m ² i.v. day 1											
	Repeat every 3 weeks											
Niemcy	German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 [26] Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów	Treosulfan w skojarzeniu z gemcytabiną wymieniony jest w schematach leczenia czerniaka błony naczyniowej: Gemcitabine 1000 mg/m ² i.v. dzień 1 i 8. Treosulfan 3500 mg/m ² i.v. dzień 1 i 8 Cykle- co 4 tygodnie										
Wielka Brytania	Thames Valley Chemiotherapy regiments Skin, 2013 [27] (schematy chemioterapii podawane w leczeniu szpitalnym)	Treosulfan w skojarzeniu z gemcytabiną wymieniony jest w schematach leczenia czerniaka błony naczyniowej: Treosulfan 5g/m ² , Gecytabina 500mg/m ² Cykl: co 21 dni (6 cykli)										
Wielka Brytania	North West London Cancer Network 2012 [28] (schematy chemioterapii podawane w leczeniu szpitalnym)	Treosulfan w skojarzeniu z gemcytabiną wymieniony jest w schematach leczenia przerzutowego czerniaka błony naczyniowej: W pierwszej kolejności wskazane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych.										

Treosufan

AOTM-BP-430-1/2014

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

		Stosowany jest schemat Treosulfan 5g/m ² IV przez 30 min Dzień 1/ Gemcitabine 2500mg/m ² IV przez 30 min Dzień 1/ Cykl: co 21 dni (do 8 cykli)
--	--	--

4.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 12 sierpnia 2014 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano strony następujących instytucji:

- 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 Care Excellence;

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej (treosulfan w nowotworach oka).

Należy podkreślić fakt, iż produkty zawierające treosulfan są na rynkach krajowych dostępne od wielu lat, wprowadzane są w ramach wewnętrznych regulacji i w ten sam sposób są refundowane.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Treosulfan finansowany jest w ramach programu chemioterapia niestandardowa. Zgodnie z kartą problemu zdrowotnego przekazaną przez Ministra Zdrowia w 2013 dyrektorzy OW NFZ wydali 4 zgody na sfinansowanie przedmiotowej terapii u 4 pacjentów na łączną kwotę 59 993,01 zł. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w I półroczu 2014r. wydano 1 zgodę na kwotę 4 693,80 (I kwartał). Brak jest informacji o długości terapii oraz dawkowaniu leku.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w dn. 20 sierpnia br. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0289/W/25697/PM) wydatki na finansowanie leczenia lekiem Ovastat (treosulfan) w rozpoznaniu czerniak błony naczyniowej oka (ICD-10 C69) w 2013 r. wyniosły 25211,01 zł (2 zgody na chemioterapię niestandardową dotyczącą 2 pacjentów) a w 2014 r. wyniosły 14081,40 zł (1 zgoda na chemioterapię niestandardową).

Z uwagi na brak rejestracji leku w Polsce i sprowadzanie go w ramach importu docelowego, treosulfan nie ma ustalonej ceny.

Wycena leku była zawarta w nieobowiązującym już załączniku 1t do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia: *procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Treosulfanum) - 100 mg* została wyceniona na 0,7266 pkt, co daje 37,7832 zł (pkt=52 zł) za 100 mg (377,832 zł za 1 g leku). Aktualnie obowiązujące zarządzenie Prezesa nie uwzględnia ww. substancji⁷.

5.2. Stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach

Zgodnie z danymi przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny (31.01.2014 r.) ceny netto leku w Niemczech kształtują się następująco:

- Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 50 sztuk – 765 EUR;
- Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 100 sztuk – 1470 EUR;
- Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiołce – 94,34 EUR;
- Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 5000 mg, op. po 1 fiołce – 518,95 EUR.

W wyniku korespondencji mailowej z niemieckim ubezpieczycielem zdrowotnym w dn. 26.03.2014 r. (Allgemeine Ortskrankenkasse, AOK)) uzyskano ceny tożsame z powyższymi, za wyjątkiem opakowania Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiołce – 103,25 EUR

W wyniku przeszukiwania dokonanego w AOTM odnaleziono informację dotyczącą cen ocenianej substancji czynnej w Wielkiej Brytanii oraz Danii (data wyszukiwania: 18.08.2014r.).

⁷ <http://tinyurl.com/nbegmu8> dostęp: 18.08.2014 r.

Wielka Brytania, British National Formulary (BNF), sierpień 2014⁸

Capsules, treosulfan 250 mg, net price 100-cap pack = £565.54.

Injection, powder for reconstitution, treosulfan, net price 1 g = £39.44; 5 g = £152.41 (both in infusion bottle with transfer needle)

Dania, Duńska Agencja Leków⁹

Tabela 10. Ceny leku w Danii (wliczając VAT i podatki)

opakowanie			cena za dawkę	cena za Opakowanie (DKK)	kurs DKK	cena PLN
Treosulfan "Medac" 93096	250 mg	50 stk. kapsler, hårde	23,54	1177	0,5635	663,2395
Treosulfan "Medac" 93104	250 mg	100 stk. kapsler, hårde	21,85	2185,3	0,5635	1231,417
Treosulfan "Medac" 93112	1 g	1 htgl. pulv.t.inf.væske, opl	632,55	632,55	0,5635	356,4419
Treosulfan "Medac" 93070	5 g	1 htgl. pulv.t.inf.væske, opl	2566,45	2566,45	0,5635	1446,195

Zestawienie cen

Tabela 11. Zestawienie cen (w PLN)

⁸ <https://www.evidence.nhs.uk/medicine/treosulfan> dostęp: 18.08.2014 r.

⁹ <http://www.medicinpriser.dk/default.aspx> (dostęp:18.08.2014 r.)

postać	Niemcy: cena PLN	UK: cena PLN	Dania: cena PLN	Wycena NFZ (61/2012/DGL)
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 50 sztuk	3823,47		663,2395	
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 100 sztuk	7347,06	2839,0108	1231,417	
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiolce	471,51132	197,9888	356,4419	377,832
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 5000 mg, op. po 1 fiolce	2593,7121	765,0982	1446,195	

kurs EUR=4,2; DKK=0,5635. £=5,02. ceny Cetto w Niemczech uzupełniono o dodanie VAT(19%). W UK VAT na produkty lecznicze wynosi 0%¹⁰.

Z przedstawionych informacji wynika, że jest bardzo duża rozbieżność między cenami w poszczególnych krajach. Cena netto 1 g treosulfanu wskazana w wycenie NFZ jest znacznie wyższa niż cena leku w Wielkiej Brytanii. W UK cena jest znacznie niższa (2-3x) niż w Niemczech i Danii (198 zł vs 471 i 356 zł);

¹⁰ http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę Centre for Reviews and Dissemination. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania.

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych.

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykorzystano informacje zawarte w raporcie nr: AOTM-BP-431-18/2013 (Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej). Podkreślić należy fakt, iż pomimo ponownie przeprowadzonego, pełnego wyszukiwania Nie odnaleziono publikacji innych niż wykorzystanych przy tworzeniu raportu AOTM-BP-431-18/2013.

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

Tabela 12. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem czerniaka błony naczyniowej oka UWAGA: w wyszukiwaniu jako słowa kluczowe wykorzystano słowa kluczowe rozszerzające potencjalną populację tj. nie wyłącznie „uveal melanoma” lecz: uveal OR ocular OR eye/ Neoplasms OR Neoplasm OR melanoma OR melanomas OR tumor OR tumors OR cancer OR cancers	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja	treosulfan	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	Przeglądy systematyczne, metaanalizy badań RCT, randomizowane badania klinicznej III fazy, a w przypadku ich braku badania II fazy (jeżeli analizowano w nich punkty końcowe dotyczące przeżycia, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa). Ponadto, jeżeli dla danej substancji w konkretnym schemacie czy monoterapii oraz linii leczenia nie zidentyfikowano powyższych badań, wówczas do analizy klinicznej włączano również badania o niższej wiarygodności – tj. badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne, w tym badania jednoramienne oraz serie przypadków.	Inne typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia. Wykluczano również badania I i II fazy, badania obserwacyjne, badania kliniczne jednoramienne, serie przypadków – w przypadku odnalezienia badań o wyższej wiarygodności oraz opisy przypadków, badania dawki oraz interakcji pomiędzy lekami, publikacje opisowe i pogładowe.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w językach: angielskim, polskim; badania na ludziach; publikacje dla których były dostępne abstrakty oraz pełne teksty 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; badania publikowane w formie abstraktu konferencyjnego lub posteru; badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych.
Użyte słowa kluczowe	uveal OR ocular OR eye/ Neoplasms OR Neoplasm OR melanoma OR melanomas OR tumor OR tumors OR cancer OR cancers/ L-threitol-1,4-bismethanesulfonate OR L-dihydroxybusulfan OR Treosulfan OR treosulphan OR treosulfanum).	

Ograniczenia analizy:

- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 1 osobę, bez krzyżowej weryfikacji z przeglądem wykonanym przez 2 analityka. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego. Jednocześnie należy podkreślić fakt, iż analogiczne wyszukiwanie przeprowadzono grudniu 2013 r. Nie odnaleziono innych publikacji niż podczas poprzedniego wyszukiwania.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

W przeprowadzonego przeglądu systematycznego głównych baz medycznych otrzymano następujące wyniki: Medline (przez Pubmed) - 18, Embase (przez Ovid) – 35 , The Cochrane Library -4.

W wyniku eliminacji duplikatów i analizy odnalezionych dokumentów oraz dokumentów wyszukanych w sposób niesystematyczny zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny dotyczący stosowania interwencji w czerniaka błony naczyniowej oka, w tym treosulfanu, Buder 2013 [13], którego celem była ocena obecnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka i oceny wyników leczenia poszczególnymi terapiami (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR) .

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 9 badań klicznych (Atzpodien 2008, O'Neill 2006, Schmittel 2005a, Schmittel 2006, Corrie 2005, Schmittel 2005b, Terheyden 2004, Keilholz 2004, Pfohler 2003), które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z wymienionych badań nie było badaniem III fazy. Jedno z odnalezionych badań było randomizowanym badaniem II fazy.

W ocenie bezpieczeństwa przytoczono również wnioski zawarte w monografii r IARC (International Agency for Research on Cancer).

6.1.2. Wyniki analizy efektywności klinicznej

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionego przeglądu systematycznego Budner 2013. Z uwagi na charakter przeglądu, dodatkowo przedstawiono kluczowe informacje z odnalezionych badań klinicznych. Badania zostały włączone do ww. przeglądu, jednak przedstawiono jedynie wnioski oraz szcątkowe wyniki. Z uwagi na charakter ocenianego świadczenia oraz fakt, iż stosowanie leku odbywa się w ramach wskazań pozarejestacyjnych zasadnym wydaje się wskazanie kluczowych informacji z poszczególnych badań.

Tabela 13. Charakterystyka przeglądu Budner 2013

Buder 2013, przegląd systematyczny[13] Celem przeglądu była ocena dostępnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka oraz ocena wyników leczenia (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR))	
Kryteria	Populacja: pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka Interwencja: nie ograniczano Wyłączono: Badania in vitro, diagnostykę, leczenie nowotworu pierwotnego, opisy pojedynczych przypadków, badania kliniczne miejscowo zaawansowanej postaci choroby
Wyszukiwanie	Pubmed, Web of Knowledge, congress abstract via the American Society of Clinical Oncology oraz The ClinicalTrials.gov (od 1980 do 22.05.2013).
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu włączono 40 publikacji (łącznie liczba chorych: 841). Liczby pacjentów wahała się od 4 do 171 w poszczególnych badaniach. Histologiczne potwierdzenie przerzutów stwierdzono w 19/40 badań. Immunohistochemiczne potwierdzenie (test C-kit) przeprowadzono w jednym badaniu. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat; 546 pacjentów leczono w pierwszej linii natomiast 229 pacjentów otrzymywało wcześniej terapię, w tym chirurgię, chemioterapię lub immunoterapię.
Badania dotyczące treosulfanu	Odnaleziono 9 publikacji: 2 badania pilotażowe, 2 badania I fazy, 5 badań II fazy (w tym jedno RCT)
Wnioski	Zdaniem autorów przeglądu systematycznego, najlepiej zbadaną klinicznie chemioterapią jest <u>skojarzenie gemcytabiny z treosulfanem</u> (oceniana w sześciu badaniach I i II fazy). Wysoka odpowiedź ORR (28,6%) z osiągniętym OS = 15,3 m-ca i PFS = 7,1 m-ca została wykazana w 1 badaniu (badanie pilotażowe Pfohler 2003). Wyniki te jednak nie zostały odtworzone w żadnym z późniejszych badań do którego włącznie więcej niż 20 pacjentów. Raporty na temat chemioterapii łącznej: cisplatyna / gemcytabina / treosulfan nie wykazały żadnych odpowiedzi.

Poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę odnalezionych badań dotyczących treosulfanu.

Tabela 14. Charakterystyka odnalezionych badań dotyczących treosulfanu

Autor, rok	Rodzaj badania	Kryteria włączenia	Badane Interwencje	Wyniki badania	Wnioski z badania
Atzpodien 2008[29]	Badanie pilotażowe. Oceniano skuteczność schematu cisplatyny, gemcytabiny i treosulfanu (CGT) w różnych liniach leczenia (I linia, n=1; II linia, n=9; III linia, n= 1, IV linia, n=1) . Kryteria odpowiedzi: WHO	Włączono dorosłych pacjentów (n=12, średnia wieku 62 lata) z nawrotowym czerniakiem błony naczyniowej oka w IV stadium (wg. AJCC)	Pacjenci otrzymywali leczenie w schemacie: 40 mg / m ² dożylnie cisplatyna, 1,000 mg / m ² dożylnie gemcytabina, i 2500 mg / m ² dożylnie treosulfan dnia 1 i 8,. Czterech pacjentów otrzymywało cisplatynę w pojedynczej terapii o ustalonej dawce 100 mg. Leczenie powtarzano co 5 tygodni, aż do wystąpienia progresji choroby. Dziesięciu (83%) pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu toksyczności. Pacjenci otrzymali cykle CGT (zakres 1-6) do czasu progresji choroby lub do momentu zgonu	Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. U sześciu pacjentów (50 %) stwierdzono stabilizację choroby a u sześciu (50 %) progresję po pierwszej ocenie postępów. Całkowity czas przeżycia wszystkich 12 pacjentów wyniósł 6 miesięcy. Pacjenci ze stabilną chorobą osiągnęli średni całkowity czas przeżycia 12 miesięcy , podczas gdy u pacjentów z progresją choroby po pierwszej ocenie mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 4 miesiące. Klasa III / IV związane hematologicznych działań niepożądanych wystąpiła u sześciu (leukopenia) i czterech (trombocytopenia) pacjentów.	Leczenie CGT może prowadzić do stabilizacji choroby i długotrwałego przeżycia u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby.
O'Neill 2006 [30]	Badanie II fazy. Oceniano obiektywne odpowiedzi na połączenie dakarbazyny i treosulfanu Kryteria odpowiedzi: RECIST	Włączono wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów (n=15, średnia wieku 64 lata) z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: dakarbazyna 850 mg/m ² i treosulfan 8 g/m ² co 21 dni (maksymalnie 6 cykli)	Zaobserwowano objawy toksyczności hematologicznej (szczególnie małopłytkowość), ale leczenie było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano odpowiedzi. Stabilizację choroby uzyskano u dwóch pacjentów. Mediana przeżycia bez progresji(PFS) od początku chemioterapii wyniosła 12 tygodni , a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 30 tygodni.	Kombinacja dakarbazyny i treosulfanu była dobrze tolerowane, nie potwierdziły się jednak wcześniejsze doniesienia sugerujące iż treosulfan jest szczególnie aktywny w czerniaku błony naczyniowej
Schmittel (a) 2005[31]	Badanie II fazy. Oceniano efektywność i toksyczność schematu CGT. Kryteria odpowiedzi: RECIST	Włączono wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów (n=19, u 17 oceniano opowiedź; średnia wieku 60 lat) z przerzutowym czerniakiem błony	Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: cysplatna 30lub 40 mg/ m ² , gemcytabina 1000 mg/ m ² , treosulfan 3000mg/ m ² – w dzień 1 i 8. Cykl był powtarzany w dzień 29 (maksymalnie 6 cykli)	Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. Stan 7 pacjentów (41%) wskazywał na stabilizację choroby, u 10 (59%) doszło do progresji. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3 miesiące, przeżycie całkowite (OS)- 7,7 miesiąca. Trombopenia i leukopenia w stopniu 3 i 4 wysyąpiła u 8/19 pacjentów.	Dodanie cysplatyny do schematu GemT przyczyniło się do nadmiernej toksyczności hematologicznej bez poprawy skuteczności.

		naczyniowej oka			
Schmittel 2006[32]	<p>Badanie kliniczne II fazy z randomizacją, otwarte.</p> <p>Celem była ocena skuteczności leczenia schematem gemcytabina/treosulfan (GemT) vs monoterapia treosulfanem (T).</p> <p>Pierwszorządowe punkty końcowe oceniane w badaniu: stabilizacja choroby i odpowiedź na leczenie</p> <p>Drugorzędowe: czas do progresji</p> <p>Kryteria odpowiedzi: RECIST</p>	<p>Włączono 48 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej, wcześniej nieleczonych chemioterapią (dopuszczalne było leczenie 1 cyklem cytokin),</p> <p>(n=24/24, średnia wieku 58/63 lat)</p>	<p>Ramię A (GemT): chemioterapia skojarzona: 1000 mg/m² gemcytabina i 3500 mg/m² treosulfan podawano w dniach 1 i 8</p> <p>Ramię B (T): 3500 mg/m² treosulfan podawano w dniach 1 i 8.</p> <p>Cykle powtórzono w dniu 29 w obu ramionach. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie przeciwwymiotne składającej się z antagonistów 5-HT3 (przed rozpoczęciem wlewu chemioterapii).</p>	<p>Mediana PFS pacjentów otrzymujących schemat GemT wyniosła 3 miesiące (95% CI 1.1–4.9) i 2 miesiące (95% CI 1.7–2.3) w grupie treosulfanu (p = 0.008). 6 i 12 miesięcy PFS zaobserwowano u 35% i 18% w grupie GemT i 17%/ 0% w grupie otrzymującej T.</p> <p>U 7 pacjentów leczonych schematem GemT zaobserwowano stabilizację choroby i u 1 częściową remisję (PR), podczas gdy u chorych leczonych monoterapią nie zaobserwowano odpowiedzi, a tylko u 3 stabilizację choroby.</p> <p>ORR w grupie GemT wyniosła 4%.</p>	<p>Pierwsze randomizowane badanie u chorych z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej wykazuje na lepsze PFS i wyższy odsetek odpowiedzi / stabilizacji choroby przy schemacie GemT.</p>
Corrie 2005[33]	<p>Badanie I fazy. Celem było określenia maksymalnej tolerowanej dawki gemcytabiny w połączeniu ze stałą dawką treosulfanu. Kryteria odpowiedzi: WHO</p>	<p>Do badania włączono 27 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, z których 22 (81%) miało postać skórną i pięciu (19%) miało czerniaka błony naczyniowej oka</p> <p>(n=5, średnia wieku 50 lat)</p>	<p>Pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: gemcitabina/treosulfan</p> <p>Gemcytabina podawana była w różnych dawkach w skojarzeniu ze stałą dawką Treosulfanu 5 g/m². Schemat podawano w dniu 1 w 21 dniowych cyklach</p>	<p>Nie uzyskano odpowiedzi całkowitej ani częściowej (CR, PRS) u żadnego z 26 analizowanych pacjentów.</p> <p><u>Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej</u></p> <p>Mediana przeżycia u pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej wyniosła 53 tygodnie (20–103), czas do progresji - 27 tygodni (7–38). Mniejszą odpowiedź uzyskano u 2 pacjentów, stabilizację choroby również u 2, progresja wystąpiła u 1 pacjenta.</p>	<p>Ograniczona liczba pacjentów nie pozwala na pewne wnioskowanie dotyczące możliwości odpowiedzi na dawkowanie gemcytabiny. Jednak wyniki wydają się być zgodne z wcześniej opublikowanymi danymi klinicznymi sugerującymi, że GemT jest aktywną terapią w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej</p>
Schmittel (b) 2005[34]	Badanie II fazy.	Włączono dorosłych	Pacjenci otrzymywali leczenie wg	W grupie 1 z dawką treosulfan <lub = 3000	Autorzy wskazują na zasadność

	Oceniano skuteczność schematu GemT. Kryteria odpowiedzi: RECIST	pacjentów z zaawansowanym czerniakiem błony naczyniowej (n=33, średnia wieku 62 lata)	schematu: Grupa 1 (n=14): 1000 mg/ m ² gemcytabina i 2500 mg/ m ² lub 3000 mg/ m ² treosulfan Grupa 2 (n=19): 1000 mg/ m ² gemcytabina i 3500 mg/ m ² lub 4000 mg/ m ² treosulfan Cykle : schematy podawano w dniach 1 i 8 co 4 tygodnie	mg/ m ² , nie zaobserwowano obiektywne odpowiedzi, czterech pacjentów prezentowało stabilizację choroby, u 10 doszło do progresji. W 2 grupie pacjentów, jeden miał częściową remisję (5%), 10 wykazało stabilizację choroby, u 8 doszło do progresji. Zwiększone przeżycie odpowiednio obserwowano w drugiej grupie, z medianą czasu przeżycia 9,0 miesiąca w porównaniu do 6,0 miesięcy (p= 0,03) w grupie 1. 1-roczone przeżycia wyniosło 7,1% w grupie 1 w porównaniu z 47,3%, w grupie 2 .	przewodzenia dalszych badań, gdyż wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników jest utrudnione (i raczej rozczarowujące). Zalecane są dalsze badania schematu GemT (treosulfan w dawce 3500 mg/ m ²)
Terheyden 2004[35]	Badanie II fazy. Oceniano skuteczność schematu GemT Kryteria odpowiedzi: WHO	Włączono dorosłych pacjentów w IV stadium zaawansowania czerniaka błony naczyniowej (n=20, średnia wieku 62 lata)	Gemcitabine/treosulfan Pacjenci otrzymywali treosulfan 3500 mg/ m ² i gemcytabinę 1000 mg/ m ² w dniu 1 i dniu 8, cykl powtórzono w 29 dniu. W przypadku wcześniejszej chemioterapii podawano 75% tych dawek .	U żadnego pacjenta nie osiągnięto obiektywnej odpowiedzi, 25% pacjentów (95% CI, 8.6-49.1%) wykazywało stabilizację choroby. Stabilizacja była związana z wydłużoną medianą całkowitego przeżycia (17 miesięcy vs 7 miesięcy u pacjentów z progresją choroby). Leczenie pierwszego rzutu nie wiązało się z lepszą odpowiedzią a parametry prognostyczne przeżycia nie różniły się znacząco od innych pacjentów.	Wyniki są rozczarowujące i dyskusyjna pozostaje wartość stosowanego schematu chemioterapii
Keilholz 2004[36]	Badanie I fazy. Badanie przeprowadzono w celu określenia maksymalnej dawki tolerowanej treosulfanu podawanego w połączeniu z stałą dawką gemcytabiny. Kryteria odpowiedzi: RECIST I	Włączono dorosłych pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka (n=39, w tym 33 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej, średnia wieku 62 lata)	Gemcitabine/treosulfan Gemcitabine podawano w dawce 1 g/ m ² w dzień 1 i 8 ; treosulfan w tych samych dniach w 4 różnych dawkach (2.5 - 4 g/ m ²). Cykl powtórzono w 29 dniu (maksymalnie do 6 cykli)	Maksymalną tolerowaną dawkę ustalono na 3.5 g/ m ² treosulfanu w połączeniu z 1 g/ m ² gemcytabiny. U pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej uzyskano 1 częściową odpowiedź i w 15 przypadkach stabilizację choroby.	Zdaniem autorów, wyniki badania są zachęcające i zalecane jest prowadzenie dalszych badań fazy II

Pfohler 2003[37]	Badanie pilotażowe. Opisano pierwsze wyniki kliniczne stosowania kombinacji GemT. Kryteria odpowiedzi: WHO	Włączono dorosłych pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej), wcześniej nieeczonych (jeden miał immunochemioterapie) n=14, średnia wieku 63 lata)	Gemcitabine/treosulfan. Pacjenci otrzymywali treosulfan + gemcytabinę wg czterech różnych schematów dawkowania	Analiza 14 pacjentów ujawniła jedną pełną odpowiedź, trzy częściowe odpowiedzi i stabilną chorobę w ośmiu przypadkach. Obiektywnych odpowiedzi uzyskano 28,6%, mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 61 tygodni [95% przedział ufności (CI) 54-133 tygodni], przeżycia wolnego od progresji 28,5 tygodnia (95% CI 13- 62 tygodni). 1 – roczny współczynnik przeżywalności wynosił 80%. Leki były dobrze tolerowane. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły leukopenii i małopłytkowości.	Wstępne wyniki badania sugerują potencjalne korzyści terapeutyczne ze stosowania treosulfanu + gemcytabiny w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej.
------------------	--	---	---	--	--

Wnioski

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w nowotworach oka. Powyższe wskazuje na utrudnione wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej.

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 pozwalają wnioskować, iż pomimo słabej jakości dowodów naukowych odnoszących się do leczenia przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenionym w badaniach I i II fazy).

Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań. W jedynym opublikowanym badaniu klinicznym II fazy z losowym doбором pacjentów, w którym porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka, wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs 2 miesiące, $p = 0.008$) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, $p = 0.073$), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie leczonej GemT wyniosła 4%.

Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

6.1.3. Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, łysienie i reakcje ze strony układu pokarmowego.

Tabela 15 Działania niepożądane zgodne z CHPL

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo częste >1/10	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Leucocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku Zaburzenia żołądka i jelit: Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Łysienie, przebarwienia skóry
Częste > 1/100; <1/10	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Infekcje (grzybicze, wirusowe, bakteryjne)
Rzadkie <1/100	Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie jamy ustnej
Bardzo rzadkie >1/10 000, < 1/1000	Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne
Ultra rzadkie <1/10,000,	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: posocznica Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Pancytopenia, limfocytowa ostra niebiałaczką, w tym samodzielny zespół mielodysplastyczny Zaburzenia endokrynologiczne: Choroba Addisona, hipoglikemia Zaburzenia układu nerwowego: parestezje Zaburzenia serca: kardiomiopatia

	<p>Zaburzenia układu oddechowego: Zapalenia pęcherzyków płucnych, zapalenia płuc, zwłóknienie płuc</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Pokrzywka, rumień, twardziny, wyzwalanie łuszczycy</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego</p> <p>Zaburzenia ogólne: Dolegliwości grypopodobne</p>
--	--

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślają występowanie neutropenii i trombocytopenii. Nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.

Informacje z innych źródeł

Informacja ze strony International Agency for Research on Cancer (dostęp: 11.12.2013 r., ponowny: 18.08.2014 r.)[38]11:

Zgodnie z monografią dla Treosulfanu umieszczoną na ww. stronie (2012 r.),¹² istnieją wystarczające dowody pozwalające wnioskować o rakotwórczym działaniu treosulfanu u ludzi. Treosulfan przyczynia się do powstawania ostrej białaczki szpikowej. Powyższe wnioskowanie oparte jest na dwóch badaniach epidemiologicznych odnoszących się do ryzyka wystąpienia białaczki u chorych leczonych treosulfanem. W grupie 553 pacjentek z Danii z rakiem jajnika, leczonych wyłącznie treosulfanem po 9 latach (1700 osobolat) u 13 rozwinęła się ostra białaczka szpikowa (w większości w ciągu 5 lat po rozpoczęciem chemioterapii). Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumulowaną dawką treosulfanu a ryzykiem wystąpienia białaczki [38, 39]. W międzynarodowym badaniu kliniczno-kontrolnym u kobiet leczonych z powodu raka jajnika [38, 40] stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia białaczki wyniosło 3,6 w grupie leczonej najniższą dawką treosulfanu i 33,0 w grupie leczonej najwyższą dawką.

Podobna informacja została odnaleziona na stronie Kalifornijskiej Agencji Ochrony Środowiska (<http://www.oehha.ca.gov>, dostęp: 11.12.2013 r., ponowny 18.08.2014 r.), gdzie treosulfan został umieszczony wśród substancji karcynogennych¹³.

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) w pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych odnośnie zastosowania treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do ocenianego tematu.

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania treosulfanu z jakąkolwiek standardowo inną opcją medyczną w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Schematy chemioterapii stosowane w czerniaku błony naczyniowej oka charakteryzują się ograniczoną skutecznością. Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że wprawdzie chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenionym w badaniach I i II fazy), niemniej jednak to w dalszym ciągu to terapia eksperymentalna, stosowana poza wskazanymi rejestracyjnymi (gemcytabina nie jest refundowana i nie ma wskazania do zastosowania w ocenianym wskazaniu).

W jedynym opublikowanym badaniu klinicznym II fazy z randomizacją, porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs 2 miesiące, $p = 0.008$) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD:

¹¹ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A-15.pdf> (dostęp: 11.12.2013 r., ponowny: 18.08.2014)

¹² W raporcie IARC wśród leków mogących wpływać karcynogennie wymieniane są również m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, melphalan, chlorambucil, tamoksyfen

¹³ http://oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single072613.pdf (dostęp: 11.12.2013 r., ponowny: 18.08.2014)

33% vs. 13%, $p = 0.073$). Odpowiedź w grupie leczonej treosulfanem w skojarzeniu z gemcytabiną wyniosła 4%.

Należy szczególnie podkreślić, iż badanie to ze względu na małą liczebność populacji (włączono jedynie 48 chorych), uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności treosulfanu, jako terapii stosowanej w czerniaku błony naczyniowej oka.

6.2.1. Miesięczny koszt terapii

Na podstawie dostępnych danych dotyczących kosztu substancji czynnej treosulfanu oszacowano koszt miesięcznej terapii 1 pacjenta, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z gemcytabiną (gemcytabina nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu)¹⁴. Dawkowanie oparto na dawkowaniu uwzględnionym w badaniu Schmittel 2006 [32]. Z informacji przekazanych przez NFZ wynika, że wnioski o chemioterapię niestandardową dotyczyły dożylniej postaci leku (w badaniu Schmittel lek podawany był również dożylnie). Dawkowanie dakarbazyny (wskazanej jako terapię najczęściej stosowaną w danym wskazaniu przez konsultanta krajowego) przyjęto zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego DACARBAZIN TEVA („(...) Czerniak złośliwy : W monoterapii dakarbazynę stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200-250 mg/m² pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Alternatywnie można podawać dakarbazynę w krótkiej infuzji dożylniej trwającej 15 do 30 minut. Można również podać dakarbazynę w dawce 850 mg/m² pc./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylniej” (...)).

Koszty substancji treosulfan zaczerpnięto z następujących źródeł:

- informacji przekazanych drogą mailową przez podmiot odpowiedzialny
- Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (nieobowiązujące już)
- danych odnalezionych w procesie wyszukiwania

Zgodnie z załącznikiem 1t do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Treosulfanum) - 100 mg została wyceniona na 0,7266 pkt, co daje 37,7832 zł (pkt=52 zł) za 100 mg (377,832 zł za 1 g leku). Aktualnie obowiązujące zarządzenie Prezesa nie uwzględnia ww. substancji 15. Jako cenę minimalną za 1 g przyjęto cenę z Wielkiej Brytanii (198 PLN), a maksymalną – cenę za 1 g w Niemczech (471,5 PLN)

Z uwagi na brak informacji z jakiego kraju lek był sprowadzany u dotychczas leczonych pacjentów, dodatkowo wskazano scenariusz z uwzględnieniem cen dostępnych w innych krajach (UK, Niemcy, Dania). Dane kosztowe innych substancji czynnych (dakarbazyna i gemcytabina) wyliczono w oparciu o OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych na podstawie piśmiennictwa i charakterystyk produktów leczniczych. Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m² na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1);

¹⁴ W Rekomendacja nr 31/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9, C54.8, C64, C65, C69.9, C69, C91.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, Prezes **Agencji nie rekomendował** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny m.in. w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C69 - Nowotwór złośliwy oka, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.

¹⁵ Zarządzenie Nr 18/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia <http://tinyurl.com/nbegmu8>

W poniższych wyliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych (nie uwzględniano kosztów podania, kosztów leczenia wspomagającego ani kosztów leczenia działań niepożądanych).

Tabela 16 Koszty leczenia: treosulfan i.v. (1 miesiąc terapii)

terapia	Treosulfan i.v	źródło
Dawkowanie: 3500 mg/ m ² treosulfan podawano w dniach 1 i 8, powtórzono w dniu 29		
Pełny koszt leku (1 miesiąc terapii) min	3721,41 PLN	Najniższa cena za 1g : Wielka Brytania
Koszt za 1 g leku (PLN) – prawdopodobna	7101,35 PLN	załącznik nr 1t do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ , załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z 12 października 2012 r. (nieobowiązujące)
Pełny koszt leku (1 miesiąc terapii) max	8861,8 PLN	Najwyższa cena za 1 g: Niemcy

Tabela 17 Koszty leczenia: Treosulfan i.v + gemcytabina i.v. (1 miesiąc terapii)

terapia	Treosulfan i.v + gemcytabina i.v.	źródło
Dawkowanie: 1000 mg/ m ² gemcytabina i 3500 mg/ m ² treosulfan podawano w dniach 1 i 8, powtórzono w dniu 29 . Koszt za 1 mg gemcytabiny (0,09 zł) ustalono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ.		
Pełny koszt leku (1 miesiąc terapii) min	4204,71 PLN	Najniższa cena za 1g : Wielka Brytania
Koszt za 1 g leku (PLN) – prawdopodobna	7584,65 PLN	załącznik nr 1t do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ , załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z 12 października 2012 r. (nieobowiązujące)
Pełny koszt leku (1 miesiąc terapii) max	9345,1 PLN	Najwyższa cena za 1 g: Niemcy

Tabela 18 Koszty leczenia: dakar i.v. (1 miesiąc terapii)

terapia	dakarbazyne	źródło
Dawkowanie: 200-250 mg/m ² pc./dobę przez 5 dni lub 850 mg/m ² pc./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Koszt za 1 mg dakarbazyne (0,16276 zł) ustalono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ.		
Pełny koszt leku (1 miesiąc terapii)	291,34 PLN – 495,28 PLN	Obwieszczenie MZ

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w dn. 20 sierpnia br. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0289/W/25697/PM) wydatki na finansowanie leczenia lekiem Ovastat (treosulfan) w rozpoznaniu czerniak błony naczyniowej oka (ICD-10 C69) w 2013 r. wyniosły 25211,01 zł (2 zgody na chemioterapię niestandardową dotyczącą 2 pacjentów) a w 2014 r. wyniosły 14081,40 zł (1 zgoda na chemioterapię niestandardową). Brak informacji o ilości sprowadzonych opakowań oraz czasie leczenia.

6.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Wymagana ustawowo opinia Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych wg art. 31c ust. 3 pkt. 2 i art. 31a ust. 1 pkt. 7 Ustawy.

Opinia Prezesa NFZ z dn. 20 sierpnia br. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0289/W/25697/PM) jest pozytywna w odniesieniu do finansowania ocenianej technologii medycznej.

Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, nie kwalifikujących się do leczenia dostępnymi sposobami postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu. Dodatkowo mając na uwadze fakt, że lek jest sprowadzany w ramach importu docelowego, założono, że podawanie treosulfanu dotyczy leczenia paliatywnego wyłącznie pacjentów z nawrotem choroby, u których wyczerpano wszystkie możliwości postępowania i brak jest jakiegokolwiek innej opcji terapeutycznej. Pacjenci mogą otrzymać jedynie leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), oparte przede wszystkim na leczeniu przeciwbólowym, przeciwdepresyjnym, stosowaniu leków nasennych, przeciwłękowych, przeciwzapalnych, przeciwozbrzękowych.

Z uwagi na trudności ze zidentyfikowaniem populacji realnie kwalifikującej się do przedmiotowej terapii (z Karty Problemu Zdrowotnego wynika iż w 2013 NFZ wydał zgodę na leczenie 4 pacjentów, natomiast z danych NFZ iż było to 2 pacjentów). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pacjentów kwalifikujących się do terapii treosulfanem jest kilkunastu (całkowitą liczbę chorych można szacować na <30 rocznie). Poniżej przedstawiono wyliczenia w 2 wariantach – dla 1 i 30 pacjentów. Średni czas terapii przyjęto 3 miesiące (Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” każdorazowo dotyczy okresu maksymalnie do 3 miesięcy lub 3 cykli trwania leczenia), przyjęto koszt 1 g leku na poziomie 377,832 zł (średni miesięczny koszt terapii wynosi przy takim założeniu 7101,35 PLN).

Tabela 19 Koszty leczenia (3 miesiące terapii)

Liczba pacjentów	3-miesięczny koszt terapii (1 pacjent)	RAZEM
1	21 304,05	21 304,05
30	21 304,05	639 121,5

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej treosulfan we wskazaniu: we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69), na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oka według danych Centrum Onkologii na przestrzeni lat 2007-2009 średnio wynosi 261 przypadków, zaś liczba zgonów w tych samych latach średnio wynosi 42,7 przypadków.

Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków.

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. U dzieci, najczęściej występującym nowotworem jest siatkówczak. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. Czerniak błony naczyniowej oka jest najczęściej spotykany u osób dorosłych w podeszłym wieku i czasem może nie dawać żadnych objawów. Rokowania uzależnione są od wieku chorego, ogólnego stanu zdrowia i wielkości guza. W momencie rozpoznania zaledwie u 2% chorych stwierdza się obecność przerzutów, ostatecznie jednak połowa chorych umiera z powodu rozsiania nowotworu. 5 letnia śmiertelność z powodu czerniaka błony naczyniowej sięga nawet 53%. Według danych z piśmiennictwa mediana czasu przeżycia waha się od 2 do 9 miesięcy. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Pomimo odpowiedniego i stosunkowo wczesnego leczenia miejscowego, u połowy pacjentów dojdzie do nawrotu i rozwoju przerzutów średnio 2,5 roku po początkowej diagnozie. Celem leczenia jest przede wszystkim zapobieganie przerzutom i możliwość zachowania u pacjentów widzenia.

Oceniana technologia medyczna

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym.

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m² jednorazowo, co 3–4 tygodnie. Może być rozważaną opcją terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny. Stosowanie treosulfanu w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii wymaga dalszych badań klinicznych

Treosulfan, najczęściej pod nazwą Ovastat lub Treosulfan, dostępny jest w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś, przy czym w żadnym kraju nie jest zarejestrowany w nowotworze oka. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). W USA lek zarejestrowany jest od 1994 r. jako lek sierocy.

W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionym piśmiennictwem i opinią eksperta, treosulfan w nowotworach oka stosowany jest wyłącznie w czerniaku błony naczyniowej oka.

Ekspert wskazuje jako komparator dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem.

Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowane są również wielolekowe chemioterapie (w tym w badaniach klinicznych) w skład których wchodzi m.in. takie substancje czynne jak: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b, IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label.

Podkreślić należy fakt, że przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne

przerzuty do wątroby. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1% . Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można wnioskować, że aktywność treosulfanu badanego w liniach komorkowych czerniaka błony naczyniowej może być znacznie wyższa, szczególnie w przypadku połączenia treosulfanu z gemcytabiną. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 1 przegląd systematyczny Buder 2013, którego celem była ocena dostępnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka oraz ocena wyników leczenia (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR)). W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 9 badań klicznych (Atzpodien 2008, O'Neill 2006, Schmittel 2005a, Schmittel 2006, Corrie 2005, Schmittel 2005b, Terheyden 2004, Keilholz 2004, Pfohler 2003), które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z wymienionych badań nie było badaniem III fazy.

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w nowotworach oka, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapią złożoną z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenioną w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań I i II fazy. W jedynym opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące, $p = 0.008$) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%, $p = 0.073$), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie leczonej GemT wyniosła 4%.

Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości, wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: leucocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpik, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.

Odnaleziono również 2 informacje wskazujące na karcynogenne działanie treosulfanu (International Agency for Research on Cancer (IARC) oraz rządowa Kalifornijska Agencja Ochrony Środowiska). W monografii IARC wskazano iż u pacjentek leczonych treosulfanem na raka jajnika zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumulowaną dawką treosulfanu i ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Analiza ekonomiczna

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania treosulfanu z jakąkolwiek standardowo inną opcją medyczną w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Schematy chemioterapii stosowane w czerniaku błony naczyniowej oka charakteryzują się ograniczoną skutecznością. Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że wprawdzie chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenionym w badaniach I i II fazy), niemniej jednak to w dalszym ciągu to terapia eksperymentalna, stosowana poza wskazanymi rejestracyjnymi (również gemcytabina nie jest refundowana i nie ma wskazania do zastosowania w ocenianym wskazaniu).

Należy szczególnie podkreślić, iż badanie to ze względu na małą liczebność populacji (włączono jedynie 48 chorych), uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności treosulfanu, jako terapii stosowanej w czerniaku błony naczyniowej oka.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących kosztu substancji czynnej treosulfanu oszacowano koszt miesięcznej terapii substancją czynną 1 pacjenta, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z gemcytabiną (dawkowanie przyjęto na podstawie badania Schmittel 2006). W zależności od ceny 1 g leku, który może wahać się od 198 zł do 472 zł (w zależności od kraju sprowadzenia leku oraz kursów walut) koszt miesięcznej terapii treosulfanem 1 pacjenta może wynosić 3,72 tys. - 8,86 tys. PLN, natomiast terapią skojarzoną (treosulfan+gemcytabina): 4,2 tys. PLN - 9,34 tys. PLN. Monoterapia dakarbazyną (miesięczne leczenie 1 pacjenta) wynosi 291,34 PLN – 495,28 PLN (w zależności od dawkowania).

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii czerniaka błony naczyniowej oka, tj. Australia i Nowa Zelandia - Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Ocular and Periocular Melanoma: Supplementary Document, 2008; Belgia - Centre du Cancer, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain. Practice guidelines, 2013; American Cancer Society. Eye Cancer. Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), 2013, 2013. National Cancer Institute, 2014. Żadna z nich nie wymieniają treosulfanu. Rekomendacje wskazują, że metody leczenia czerniaka błony naczyniowej są standardowe i obejmują chirurgię (resekcję nowotworu), radioterapię, brachyterapię, usunięcie guza laserem. Leczeniem pacjentów u których doszło do przerzutów (w 90% dotyczy to wyłącznie wątroby) jest chemioterapia oparta na lekach alkilujących takich jak dakarbazyna i fotemustyna. Leczenie to nie wydłuża przeżycia całkowitego. Wymagana są badania kliniczne w celu potwierdzenia skuteczności m.in. ipilimumabu w przedmiotowym wskazaniu. Czerniaki błony naczyniowej nie odpowiadają dobrze na leczenie chemioterapeutyczne – w przypadku konieczności stosowania odwołanie do wytycznych leczenia czerniaków skóry. Wytyczne wskazują, że wykorzystuje się m.in. takie substancje jak: dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, karmustyna, cisplatyna, karboplatyna, vinblastyna. Rekomendacja National Cancer Institute, 2014 podkreśla, iż w przypadku zaawansowanych czerniaków gałki ocznej brak jest efektywnego leczenia systemowego i pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych.

Odnaleziono 4 pozycje wskazujące na zasadność stosowania treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka. Odnalezione dokumenty zostały wydane przez:

- European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, Gerbe 2012 (Rekomendacja Ekspercka);
- German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 (Niemcy);
- Thames Valley Chemiotherapy Regiments Skin, 2013 oraz North West London Cancer Network 2012 (Wielka Brytania).

We wszystkich wymienionych dokumentach stosowanie schematu gemcytabina + treosulfan wymieniane jest wśród metod leczenia czerniaka błony naczyniowej oka.

Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania treosulfanu w nowotworach oka.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia

Treosulfan finansowany jest w ramach programu chemioterapia niestandardowa. Zgodnie z kartą problemu zdrowotnego przekazaną przez Ministra Zdrowia w 2013 dyrektorzy OW NFZ wydali 4 zgody na sfinansowanie przedmiotowej terapii u 4 pacjentów na łączną kwotę 59 993,01 zł. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ, w półroczu 2014r. wydano 1 zgodę na kwotę 4 693,80 (I kwartał).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ wydatki na finansowanie leczenia lekiem Ovastat (treosulfan) w rozpoznaniu czerniak błony naczyniowej oka (ICD-10 C69) w 2013 r. wyniosły 25211,01 zł (2 zgody na chemioterapię niestandardową dotyczącą 2 pacjentów) a w 2014 r. wyniosły 14081,40 zł (1 zgoda na chemioterapię niestandardową). Brak informacji o ilości sprowadzonych opakowań oraz czasie leczenia.

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Miesięczny koszt terapii treosulfanem wynosi od 3,7 tys. PLN- 8,86 tys. PLN (w zależności od kraju sprowadzenia leku i kursu walut).

Zgodnie z opinią konsultanta krajowego pacjentów kwalifikujących się do terapii treosulfanem jest kilkunastu (całkowitą liczbę chorych można szacować na <30 rocznie). Przy przyjęciu średniego czasu trwania terapii 3 miesiące oraz średniego miesięcznego koszt terapii 7101,35 PLN, leczenie 1 pacjenta wynosi 21,3 tys. PLN, natomiast 30 pacjentów – 640 tys. PLN.

8. Piśmiennictwo

1. Haloń A, Błażejewska M, Sabri H, et al. Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. *Klinika Oczna*. Wydanie 7-9/2005.
2. Osuch P, Jethon J. Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 9, s. 685-691.
3. *Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011.*
4. Hevelke A., Skopiński P. Rola genu supresorowego p53 w rozwoju czerniaka złośliwego. *Okulistyka* 2000; 1:54-58.
5. Walczyk A. Fryczkowski AW. Czerniak złośliwy błony naczyniowej gałki ocznej. *Studia Medyczne* 2009; 14: 21-25.
6. Kański JJ. *Okulistyka Kliniczna*. Urban&Partner, Wrocław 2006.
7. *Basic and Clinical Science Course. Część 4. Pa-tologia narządu wzroku i guzy wewnątrzgałkowe*. Urban&Partner, Wrocław 2005; 232-253.
8. Shields CL, Shields JAMaterin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Uveal melanoma. Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthal-mol* 2001; 108(1): 172-178.
9. Belgia Baurain JF, de Potter P. Practice guidelines in the management of uveal melanoma. *Belgian Journal of Medical Oncology* volume 7, issue 1, 2013.
10. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp: 28.07.2014 r.
11. American Cancer Society. *Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma). Guidelines*. 2013.
12. Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, et al. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 1669-1682.
13. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Medicine* 2013; 2(5): 674-686.
14. Krzemieniecki K, Zygulska AL. Treosulfan w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i przerzutowego czerniaka skóry oraz gałki ocznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 3, 127-131.
15. Hilger R.A., Harstrick A., Eberhardt W. i wsp. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1998; 42: 99-104.
16. Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan in human lung carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1996; 37: 211-221. .
17. Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan against human breast carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1992; 31: 103-110.
18. Kopf-Maier P. The alkylator treosulfan shows activity towards human renal-cell carcinoma in vitro and in vivo. *In Vivo* 1998; 12: 275-288.
19. Fichtner I., Becker M., Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfanu in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 801-807.
20. Schmidmaier R., Oellerich M., Baumgart J. i wsp. Treosulfan induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatyn-l. *Exp. Hematol*. 2004; 32: 76-86.
21. Wachowiak J., Sykora K., Cornish J. et al. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric disease working party. *Bone Marrow Transplant* 2011 Feb 07; DOI:10.1038/bmt.2010.343.
22. Charakterystyka produktu leczniczego treosulfan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: <http://tinyurl.com/p45otjz> . dostęp: 03 .03.2014 r.
23. Charakterystyka produktu leczniczego treosulfan, kapsułki: <http://tinyurl.com/pygpm2y> . dostęp: 03 .03.2014 r.
24. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Ocular and Periocular Melanoma: Supplementary Document*, 2008.
25. Garbe C. et al. *Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012*
26. *German Cancer Society and the German Dermatologic Society* 2008.
27. *UK Thames Valley Chemiotherapy regiments Skin*, 2013.
28. *UK North West London Cancer Network* 2012.

29. Atzpodien J., Terfloth K., Fluck M., Reitz M. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan is effective in chemotherapy-pretreated relapsed stage IV uveal melanoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 685–688.
30. O'Neill, P. A., M. Butt, C. V. Eswar, P. Gillis, and E. Marshall. 2006. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 16:245–248.
31. Schmittel, A., M. E. Scheulen, N. E. Bechrakis, D. Strumberg, J. Baumgart, N. Bornfeld, et al. 2005. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 15:205–207.
32. Schmittel A., Schmidt-Hieber M., Martus P. i wsp. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1826–1829.
33. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ, et al. Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br J Cancer.* 2005;92:1997–2003.
34. Schmittel A., Schuster R., Bechrakis N.E. i wsp. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Research* 2005; 15: 447–451.
35. Terheyden, P., E. B. Brocker, and J. C. Becker. 2004. Clinical evaluation of in vitro chemosensitivity testing: the example of uveal melanoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 130:395–399.
36. Keilholz, U., R. Schuster, A. Schmittel, N. Bechrakis, J. Siehl, M. H. Foerster, et al. 2004. A clinical phase I trial of gemcitabine and treosulfan in uveal melanoma and other solid tumours. *Eur. J. Cancer* 40:2047–2052.
37. Pfohler, C., I. A. Cree, S. Ugurel, C. Kuwert, N. Haass, K. Neuber, et al. 2003. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs* 14:337–340.
38. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. *Pharmaceuticals.* volume 100 A. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
39. Pedersen-Bjergaard J, Ersbøll J, Sørensen HM et al. (1985). Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med,* 103: 195–200. .
40. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F et al. (1990). Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med,* 322: 1–6. .