



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

TREOSULFAN

**we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry
(kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami)**

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-BP-430-2/2014

Warszawa, 20 sierpnia 2014

Zastosowane skróty:

AE	analiza ekonomiczna
AEs	działania niepożądane (z ang. Adverse Events)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bd.	brak danych
BCUN	karmustyna
BOLD	Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC)
BRAF	gen kodujący białko BRAF
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
CI	przedział ufności (z ang. Confidence Interval)
CVD	Cisplatyna (Cis, CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)
CR	odpowiedź całkowita (z ang. Complete Response)
DAC	dakarbazyna
DCCT	Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (Cis, CDDP) + karmustyna (BCUN) + tamoksyfen (TAM)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. European Medicines Agency)
ERG	Evidence Review Group
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. Food and Drug Administration)
HR	hazard względny (z ang. Hazard Ratio)
IL-2	interleukina-2
IPI	ipilimumab
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. Intention-to-treat)
m.c.	masa ciała
MAPK	szlak kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases, MAPK)
MD	średnia różnica (z ang. Mean Difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NS	nieistotne statystycznie
ORR	odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (z ang. Overall Response Rate)
OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. Overall Survival)
p.c.	powierzchnia ciała
PD	postępie choroby (z ang. Progressive Disease)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. Progression Free Survival)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PR	odpowiedź częściowa (z ang. Partial Response)
PT	czas protrombinowy (z ang. Prothrombin Time)
PTT	czas częściowej tromboplastyny (z ang. Partial Thromboplastin Time)
QoL	jakość życia (z ang. Quality of Life)
RB	korzyść względna (z ang. Relative Benefit)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. Relative Dose Intensity);
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	metoda statystyczna (z ang. Rank Preserving Structural Failure Time)
RR	ryzyko względne (z ang. Relative Risk)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie działania niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (z ang. Standard Deviation)
SE	błąd standardowy (z ang. Standard Error)
StD	choroba stabilna (z ang. Stable Disease)
TNM	system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu - (ang. tumor, node, metastasis)
TRAEs	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. Treatment-Related Adverse Events)
TTF	czas do niepowodzenia terapii (ang. time-to-treatment failure)

TTP	czas przeżycia do progresji choroby (ang. time to progression)
UICC	International Union Against Cancer
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WEM	wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. World Health Organization)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. Weighted Mean Difference)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	13
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1.	Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych	14
2.2.2.	Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	15
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1.	Interwencje	16
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	17
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	21
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek	21
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	21
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	21
2.3.2.	Komparatory	25
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	25
2.3.2.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	27
2.3.2.3.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce.....	27
3.	Opinie ekspertów konsultantów krajowych i Prezesa NFZ	29
3.1.	Opinie ekspertów	30
3.2.	Opinie konsultantów krajowych	30
3.3.	Opinia Prezesa NFZ.....	30
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	31
4.1.	Rekomendacje kliniczne	31
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	34
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	35
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	36
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	37
6.1.	Analiza kliniczna	37
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	37
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	38
6.1.2.1.	Skuteczność kliniczna.....	38
6.1.2.1.1.	Informacje z przeglądu AOTM.....	39
6.1.2.1.2.	Informacje z innych źródeł	40
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo	40
6.1.2.2.1.	Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	40

6.1.2.2.1.	Bezpieczeństwo z odnalezionych publikacji.....	41
6.1.2.2.1.	Bezpieczeństwo z innych źródeł.....	41
6.2.	Efektywność ekonomiczna	43
6.2.1.1.	Koszt miesięczny terapii treosulfanem	43
6.2.1.2.	Ceny leku w innych krajach.....	44
6.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	46
7.	Podsumowanie	47
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	47
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	47
7.3.	Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych	49
7.4.	Pismienictwo	50

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 złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami)

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 wyskospecjalistycznych
- 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 złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami)

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Treosulfan jest dostępny w Europie i USA, 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 złośliwego skóry (kod ICD-10: C43).

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 złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami), jako świadczenia gwarantowanego i umieszczenia substancji czynnej treosulfan w ww. wskazaniach 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.

Treosulfan był już przedmiotem prac AOTM w nowotworze oka. 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.), dotyczy 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.

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

Z Karty Problemu Zdrowotnego

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (ok. 1200 u mężczyzn i ok. 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982-2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 3,5/100 000 u mężczyzn i 3/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka.

Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łożka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne [np. rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, familial atypical mole syndrome)]. Możliwa ze względu na lokalizację wczesna identyfikacja ogniska pierwotnego (mikrostopniowanie I — biopsja wycinająca zmiany pierwotnej) i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (mikrostopniowanie II — biopsja węzłów wartowniczych) stwarza unikalną możliwość wyleczenia czerniaka skóry. W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie jedynie u odpowiednio około 15% i 5% chorych. Postępy wleczeniu uzupełniającym oraz paliatywnym u chorych na uogólnionego czerniaka skóry są nadal niezadowalające. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60-90% oraz 20-70% I 5-10% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia.

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C43 z rozszerzeniami Czerniak złośliwy skóry

Czerniak skóry (łac. *melanoma malignum*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyńcówce oka. Większość tych nowotworów rozwija się w skórze, a około 10% ma umiejscowienie w innych narządach (Szczeklik 2013).

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów — komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniach oka. Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowiu lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu

Czynniki prowadzące do mutagenyzy melanocytów nie są do końca poznane. Wskazuje się na ważną rolę promieniowania ultrafioletowego, które powoduje uszkodzenia DNA, a także nasila wydzielanie czynników wzrostowych przez komórki skóry i osłabia mechanizmy obronne skóry. Ponadto promieniowanie UV wraz z wolnymi rodnikami sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która poza uszkodzeniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę. W pewnych przypadkach zmiany nowotworowe mogą mieć podłoże genetyczne.

Do zmian, na podłożu których może rozwinąć się czerniak należą:

-znamiona melanocytowe – powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które mogą ujawniać się w różnym okresie życia.

Do znamion melanocytowych należą:

-znamiona dysplastyczne (atypowe), melanocytowe wrodzone, łączące (brzeżne) oraz błękitne;
-plamy barwnikowe (bardzo rzadko).

Ponad połowa czerniaków (60%) rozwija się w skórze niezmienionej.

Za najistotniejsze czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

-intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
-stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne;
-mała zawartość barwnika w skórze; fenotyp: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, pieg
(melanina w skórze wykazuje działanie fotoochronne powodując rozproszenie oraz absorpcję energii UV);
-zachorowania w przeszłości na czerniaka (8krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania)
-znamiona melanocytowe;
-skóra pergaminowa (ang. *xeroderma pigmentosum*);
-albinizm;

-ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości;
-immunosupresja (np. po przeszczepianiu narządów) - 3-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania;
-występowanie czerniaka skóry w rodzinie – zwiększenie ryzyka zachorowania od 3 do 70 razy w zależności od liczby spokrewnionych chorych, w przypadku rodzinnego syndromu znamion atypowych i czerniaka ryzyko zachorowania sięga 100%.

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo- i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami ropopochodnymi lub innymi węglowodorami oraz urazy i promieniowanie gamma.

Postaci kliniczne czerniaka skóry:

postać powierzchowna (ang. *superficial spreading melanoma*) 30–40% przypadków;
postać guzowata (ang. *nodular melanoma*) 50-60% przypadków;
czerniak z plamy soczewicowatej (ang. *lentigo malignant melanoma*) 5–10%;
czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ang. *acral lentiginous melanoma*) 5% przypadków;
czerniak pod paznokciowy (ang. *subungual melanoma*) 5% przypadków.

We wczesnej postaci zmiany są płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych granicach ze zdrową skórą, wielobarwne. W zaawansowanej postaci zmiany są uwypuklone ponad poziom skóry, w części przypadków owrzodziały z surowiczo-krwistym wysiękiem na powierzchni.

W przebiegu naturalnym czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry otaczającej oraz węzłów chłonnych. Kolejnym etapem jest przerzutowanie drogą naczyń chłonnych i krwionośnych do odległych tkanek i narządów.

Rozpoznanie i klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka.

Stopień zaawansowania I i II określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami.

Często w celu ustalenia dokładnego stopnia zaawansowania zmiany nowotworowej konieczne jest oprócz badania klinicznego i histopatologicznego zastosowanie uzupełniających technik obrazowych. Dokładniejszą ocenę zmiany barwnikowej *in situ* można dokonać dzięki dermatoskopii z zastosowaniem olejku immersyjnego. Technika mikroskopii epiluminescencyjnej umożliwia ocenę morfologiczną szeregu cech mogących ułatwić rozpoznanie *in vivo*.

Często stosowana jest dokumentacja fotograficzna zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych.

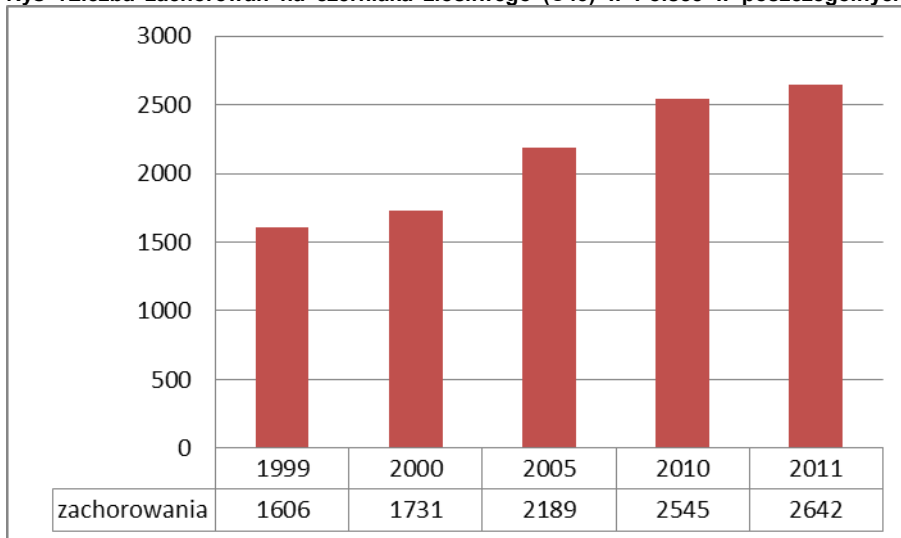
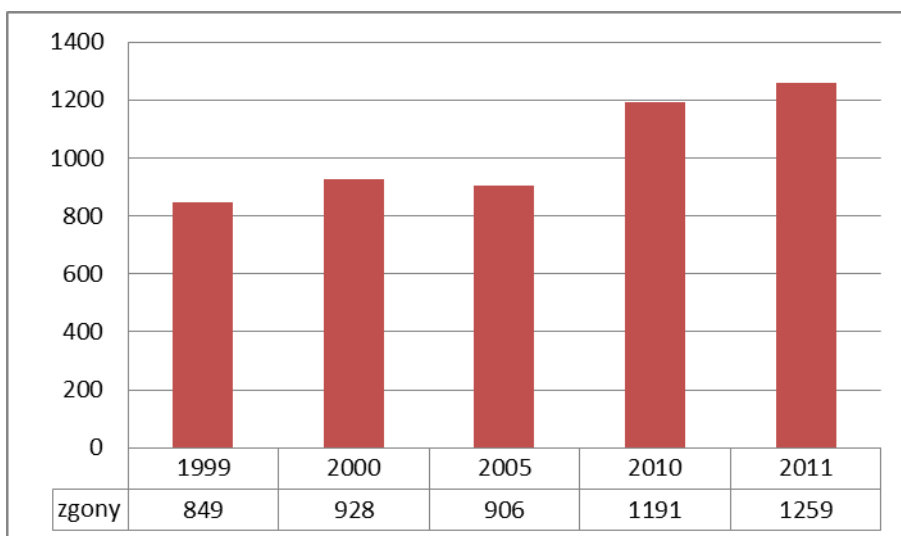
Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o 5-punktową skalę sprawności ECOG wg Eastern Cooperative Oncology Group.¹

Epidemiologia

Czerniak skóry występuje w Polsce rzadko (około 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry). Wystandaryzowany wskaźnik zachorowalności na czerniaka skóry wyniósł w 2010 roku u kobiet 4,3/100 000, zaś u mężczyzn 4,4/100 000. Wzrostowi liczby zachorowań towarzyszy wzrost współczynników zachorowalności, który będzie kontynuowany także w obecnej dekadzie. Najnowsze szacunki Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2013 rok szacują zachorowalność na czerniaka skóry na 2900 przypadków (1500 wśród kobiet i 1400 wśród mężczyzn), zaś standaryzowany wskaźnik zachorowalności wyniósł 4,8/100 000 dla płci męskiej i 4,5/100 000 dla płci żeńskiej.

Umieralność w ostatniej dekadzie wykazywała stabilizację wartości współczynników. Wystandaryzowany wskaźnik śmiertelności w 2010 roku wyniósł u kobiet 1,4/100 000 oraz 2,2/100 000 u mężczyzn, zaś w 2013 roku odpowiednio 1,4/100 000 oraz 2,3/100 000.

¹ Raport AOTM AOTM-OT-431-27/2011

Rys 1 Liczba zachorowań na czerniaka złośliwego (C43) w Polsce w poszczególnych latach - na podstawie danych KRN**Rys 2 Liczba zgonów na czerniaka złośliwego (C43) w Polsce w poszczególnych latach - na podstawie danych KRN**

Źródło: Raport AOTM-BP-4351-1/2014

Diagnostyka

Podstawowym badaniem diagnostycznym w identyfikacji czerniaków skóry jest pełne przedmiotowe badanie skóry (ocena fototypu, informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion, powstawanie nowych znamion na skórze). Badanie skóry powinno odbywać się podczas każdej wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji, najlepiej przy świetle dziennym. Badanie obejmować musi całą skórę, z uwzględnieniem granicy owłosionej skóry głowy, dłoni, podeszwy oraz skóry między palcami.

Zmiany skórne nasuwające podejrzenie czerniaka obejmują m.in. kształt asymetryczny i nieregularny, nierówny rozkład barwy, nierówne brzegi, zmiany w grubości i powierzchni zmiany, wielkość > 6 mm oraz swędzenie.[3]

System klasyfikacji zaawansowania klinicznego i patologicznego czerniaka skóry według TNM opracowano w 2010 roku na podstawie wcześniejszych klasyfikacji zatwierdzonych przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz International Union Against Cancer (UICC). Ocenie podlegają: guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M).

Leczenie

Z Karty Problemu Zdrowotnego

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii. Postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Wspomagające stosuje się radioterapię pooperacyjną i leczenie farmakologiczne. W leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem stosowane są interwencje zawierające substancje czynne: cisplatyna, dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winblastyna, które finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stosowana jest również karmustyna, dostępna w ramach importu docelowego. W ramach programów lekowych finansowane są leki zawierające: wemurafenib oraz ipilimumab.

Leczenie ogniska pierwotnego

Postępowaniem z wyboru w przypadku czerniaka skóry o płytkim nacieku jest leczenie operacyjne – wycięcie zmiany wraz z odpowiednim marginesem. Zakres zabiegu chirurgicznego zależy od stopnia miejscowego zaawansowania zmiany, jej lokalizacji, a także stanu klinicznego węzłów chłonnych.

Ze względu na korelację pomiędzy obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, a czasem przeżycia pacjenta podczas zabiegu chirurgicznego dokonuje się także biopsji węzła chłonnego. Wskazaniem do wykonania biopsji węzłów chłonnych są ponadto pacjenci, u których prawdopodobieństwo rozpoznania czerniaka jest wysokie, jak i osoby z podejrzanymi, atypowymi znamionami barwnikowymi.

Leczenie wznów miejscowych i przerzutów in transit

W przypadku wznowy miejscowej zasadniczą metodą leczenia jest wycięcie chirurgiczne wraz z całą grupą regionalnych węzłów chłonnych, z zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej.

Po stwierdzeniu rozpoznania przerzutów in transit chory powinien być skierowany do specjalistycznego ośrodka w celu wdrożenia właściwego leczenia miejscowego i systemowego.

Leczenie przerzutów do węzłów chłonnych

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych stanowią najczęstszy typ nawrotu po prawidłowym leczeniu chirurgicznym ogniska pierwotnego. Potwierdzenia obecności przerzutów dokonuje się aspiracyjną punkcją cienkoigłową, a następnie chorych kieruje się do ośrodków onkologicznych, w których zostanie dobrana odpowiednia metoda chirurgiczna i ocena wskazań do leczenia wspomagającego.

W przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym istnieje podejrzenie zajęcia przez nowotwór pozostałych węzłów chłonnych. Etapem leczenia w tym stadium jest wykonanie zabiegu limfadenektomii – usunięcia węzłów chłonnych danego obszaru. Możliwe jest następnie stosowanie radioterapii uzupełniającej. Prowadzone badania kliniczne nie wykazały korzyści z podawania interferonu α -2 jako leczenia uzupełniającego u chorych w tym stadium zaawansowania nowotworu.

Leczenie przerzutów odległych

Wykrywanie przerzutów czerniaka opiera się na wynikach badania przedmiotowego oraz podstawowych badań obrazowych (RTG, USG). Jeśli istnieje podejrzenie obecności przerzutów wykonuje się odpowiednie badania uzupełniające tj. tomografię komputerową do oceny przerzutów do płuc, narządów miękkich czy rezonans magnetyczny przydatny w wykrywaniu przerzutów czerniaka do mózgu. W leczeniu zaawansowanego czerniaka z przerzutami odległymi leczenie chirurgiczne jest zalecane jedynie w przypadku kiedy spełnione są następujące warunki: przerzuty dotyczą jednego narządu, na podstawie badań obrazowych uznaje się je za operacyjne, pojawiły się po ponad roku od zakończenia leczenia radykalnego, stan chorego jest dobry oraz spodziewane przeżycie wynosi ponad 3 miesiące. Leczenie ogólnoustrojowe zaawansowanego czerniaka opiera się na lekach alkilujących: dakarbazynie (DTIC) oraz karmustynie (BCUN). Chemioterapia z użyciem cytostatyku (głównie dakarbazyny) pozostaje standardowym sposobem leczenia czerniaka przerzutowego od wielu lat.

Niezadowolające wyniki uzyskiwane po zastosowaniu chemioterapii w postaci pojedynczych leków spowodowały w latach 80-tych opracowanie terapii czerniaka opierających się na leczeniu skojarzonym dakarbazyny z innymi lekami. Najpopularniejsze schematy wielolekowe to połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny (CVD, tzw. Dartmouth); bleomycyny, winkrystyny, lomustyny i dakarbazyny (BOLD) oraz dakarbazyny i paklitakselu.

Pomimo, iż uzyskiwane dzięki terapii skojarzonej wyniki dotyczące stopnia odpowiedzi są lepsze, terapie wielolekowe są bardziej toksyczne niż monoterapia, nie wydłużając przy tym przeżycia całkowitego.

Politerapia stosowana jest w pierwszym rzucie leczenia czerniaka u pacjentów młodych, w lepszym stanie ogólnym. Ponadto tego rodzaju leczeniem można w niektórych, rzadkich przypadkach, próbować zmniejszyć wielkość guza, co pozwoliłoby na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (chemioterapia indukcyjna).²

² Raport AOTM AOTM-OT-431-27/2011

Obecnie obowiązujące standardy postępowania terapeutycznego wskazują 5 głównych obszarów leczniczych, w terapii czerniaków skóry, w szczególności w leczeniu postaci zaawansowanej. Do tych obszarów zalicza się radioterapię, leczenie skojarzone, chemioterapię (dakarbazyne), immunoterapię (ipilimumab, interferon alfa 2B), leczenie celowane (dabrafenib, wemurafenib).

Immunoterapia

Interferon alfa 2b jest elementem leczenia uzupełniającego po operacyjnym usunięciu nowotworu, w sytuacjach gdy istnieje duże ryzyko uogólnionego nawrotu. Przeciwno tej terapii przemawia jednak wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego (radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia) w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii. Z uwagi na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia interferonem alfa 2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz uwzględniając jego toksyczność, zastosowanie tego leku powinno być indywidualizowane. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych.

Chemioterapia

Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona. Jedynym schematem stosowania dakarbazyne opartym na wskazaniach rejestracyjnych jest podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m² (możliwość 1-dniowego stosowania leku w dawce 850–1000 mg/m² co 3 tygodnie nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem bardziej użytecznym w praktyce).

Większa skuteczność wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyne w skojarzeniu z cisplatyną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem nie została potwierdzona w badaniach z losowym doбором chorych. Stosowanie biochemioterapii (chemioterapia łącznie z interleukiną-2 i interferonem α-2b) nie poprawia przeżyć chorych w stosunku do chemioterapii.

Przeciwciała monoklonalne

Ipilimumab (Yervoy) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, w podklasie IgG1, o okresie półtrwania 12–14 dni, którego działanie polega na blokowaniu antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). Częsteczka CTLA-4 wykrywana jest na powierzchni limfocytów T po ich aktywacji w węzłach chłonnych. Nie u wszystkich chorych otrzymujących ipilimumab dochodzi do aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, co wskazuje na to, że inne mechanizmy tolerancji immunologicznej lub immunosupresji indukowane przez obecność nowotworu mogą przeważać nad aktywacją związaną z blokadą cząsteczki CTLA-4.

Ipilimumab został zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 — znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (różnica około 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla ipilimumabu są odmienne niż w klasycznej chemioterapii — korzyść z leczenia choroby odnosi dopiero po 3–4 miesiącach, co ogranicza jego zastosowanie do chorych na zaawansowanego czerniaka.

Leczenie celowane

Wemurafenib (Zelboraf) - hamuje kinazę BRAF V600, która jest obecna u około co drugiego pacjenta z czerniakiem i odpowiada za wzmożoną, niekontrolowaną proliferację komórek zmienionych nowotworowo. Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF. Pomimo, że u większości chorych dochodzi do pojawiania się oporności na leczenie, w stosunku do dakarbazyne wemurafenib wydłuża przeżycie całkowite (różnica — około 3 miesiące) oraz przeżycie wolne od progresji (różnica — około 5 miesięcy). Wemurafenib charakteryzuje się jednocześnie istotną toksycznością skórą, jak również prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów.

Dabrafenib (Tafinlar) - inhibitor kinazy BRAF z mutacją V600E, V600D/K i V600G stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600.

Radioterapia

Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego mogą być następujące czynniki: czerniak desmoplastyczny wycięty z wąskimi marginesami, dodatnie marginesy chirurgiczne (zwłaszcza po

wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm czy lokalizacja w regionie głowy i szyi (radioterapia jako samodzielna metoda może być zastosowana w przypadku rozległej zmiany typu LMM); stan po wycięciu wznowy miejscowej; zaś po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazaniami do uzupełniającej radioterapii mogą być: naciek pozatorebkowy węzła, zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu > 3 cm, przerzuty w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych prze-rzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji.

Radioterapia ogniska pierwotnego czerniaka może być zastosowana, gdy nie ma możliwości powtórzenia zabiegu chirurgicznego przy nieradykalnym usunięciu zmiany pierwotnej bądź w przypadku wznowy w bliżnie pooperacyjnej. Podstawowym celem radioterapii paliatywnej jest zmniejszenie objawów związanych z chorobą oraz poprawa jakości życia pacjentów i ewentualne przedłużenie życia.

Rokowanie

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I - 97%, stopień II – 74%, stopień III – 47%, stopień IV < 10%.³

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

- x 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

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Ocenianą substancją leczniczą jest treosulfan we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry.

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 [13]. 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 [13, 14].

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [13, 14]. W badaniach wykazano, że lek ten wykazuje aktywność przeciwko wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki) [13, 15-17]. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci [13, 18, 19].

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 [13]. 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 [13]. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [13, 20].

³ Szczekliki A (red.) Choroby wewnętrzne T. II. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2013

Produkty lecznicze zawierające ww. substancję czynną nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP i są sprowadzane z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

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

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)

- x zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
 - chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
 - x 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 najczęstszemu 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

W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestrowane są ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie. Najwyższy współczynnik zachorowań stwierdzany jest w Australii (40 do 60 zachorowań rocznie/ 100 tys. mieszkańców), natomiast najniższy w Japonii (0,2/rok/100 tys. mieszkańców).

Odsetek nowych zachorowań na czerniaka skóry stale rośnie, przy czym, wzrost zachorowań dotyczy prawie wyłącznie rasy białej. Najwyraźniejszy wzrost dotyczy czerniaka skóry tułowia u mężczyzn i skóry kończyn dolnych u kobiet.

W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem (16 miejsce wśród wszystkich zachorowań u mężczyzn i 15 u kobiet). Niemniej jednak obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowań wynoszący 2,6% rocznie dla mężczyzn i 4,4% dla kobiet.

Wg opinii eksperta klinicznego w chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry znajduje się we wczesnym stadium rozwoju, które charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem nawrotu. U około 15% chorych stwierdza się stadium miejscowego zaawansowania (zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty in transit- identyczne mikroskopowo z guzkami satelitarnymi nawroty rozwijające się w odległości większej niż 3–5 cm od ogniska pierwotnego), a u 5% chorych występuje od razu proces uogólniony – przerzuty odległe.

Ze względu na wcześniejsze rozpoznanie choroby oraz usuwanie zmian nowotworowych we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania znacznie wolniej zwiększa się odsetek zgonów. Rocznie z powodu czerniaka umiera w Polsce ok. 1100–1200 osób.

Na czerniaka chorują zazwyczaj pacjenci młodzi lub w średnim wieku. Należy on do nowotworów o najwyższym współczynniku umieralności wśród młodych ludzi (w wieku 20–29 lat). Mediana wieku zachorowania na czerniaka skóry wynosi obecnie 51 lat i jest jednakowa dla obu płci.

Jeśli czerniak jest wcześnie wykryty, odpowiednia operacja, a także terapia wspomagająca poprawia uzyskiwane wyniki. Jednak u ok. 20% pacjentów z czerniakiem wczesnej fazy rozwijają się przerzuty. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające – mediana przeżycia (wszystkie linie leczenia) wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych.⁴

Tabela 1. Liczba zachorowań w podziale na kody: rozpoznanie C43

C43 Rok	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
mężczyźni	984	998	1059	1052	1186	1195	1267
kobiety	1205	1103	1136	1234	1376	1350	1375

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> dostęp 18.08.2014)

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

Ekspert	Opinia
Dr hab. n. med. Joanna Maj Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia	Z uwagi na liczbę zgonów z powodu czerniaka w Polsce, która wynosi ok. 1000-1200 rocznie, stosowanie w ramach programów lekowych wemurafenibu i ipilimumabu, wnioskowana technologia mogłaby być stosowana u około 700-800 osób rocznie (oszacowanie własne). Liczba osób w Polsce w 2011 roku chorujących na czerniaka skóry wynosiła: mężczyźni 1267, kobiety 1375 (dane pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów). W ostatniej dekadzie obserwuje się 2-3-krotny wzrost zachorowania na czerniaka złośliwego. Umieralność z powodu czerniaka złośliwego skóry jest w Polsce większa o ok. 20% w porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej. Brak jest danych dotyczących liczby nowych zachorowań dla poszczególnych wskazań.
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	W Polsce z powodu rozlanego czerniaka umiera rocznie ponad 1000 chorych – do chemioterapii i leczenia systemowego pierwszej linii może kwalifikować się około 700-800 chorych, inne formy terapii (włączając w to leczenie jedynie wspomagające) obejmują pozostałą grupę chorych.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

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 [13]. 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 [13, 14].

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika [13, 14]. W badaniach wykazano, że lek ten wykazuje aktywność przeciwko wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki) [13, 15-17]. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci [13, 18, 19].

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 [13]. Przeciwwskazania do stosowania treosulfanu obejmują nadwrażliwość na lek oraz ciężką, długotrwałą mielosupresję. W związku z kumulacyjną toksycznością hematologiczną zaleca się częstszą kontrolę

⁴ Raport AOTM-OT-431-27/2011

morfologii krwi już od trzeciego cyklu leczenia, zwłaszcza w grupie chorych leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi lub obecnie w skojarzeniu treosulfanu z innymi lekami cytostatycznymi[13]. Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [13, 20].

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 [13].

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Treosulfan jest zarejestrowany w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś, USA. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). Ostatnia – Białoruś 2010 r. W USA lek został zastrawony w 1994 r. oraz uzyskał status leku sierociego. Brak informacji o aktualnym statusie leku w USA⁵.

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

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

⁵ Źródło: www.fda.gov.pl (dostęp:05.08.14r.)

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.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Charakterystyka Produktu z Irlandii i Wielkiej Brytanii wskazuje szerokie zastosowanie „leczenie raka jajnika”, włączając oporne leczenie na standardową terapię [13].

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” [21, 22].

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 [21, 22].

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ocenianym wskazaniem jest leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10: C43 z rozszerzeniami).

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
Dr hab. n. med. Joanna Maj Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia	C43 Czerniak złośliwy skóry C 43.0 Czerniak złośliwy wargi C43.1 Czerniak złośliwy powieki, łącznie z katem oka C 43.2 Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego C 43.3 Czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy C43.4 Czerniak złośliwy owłosionej skóry głowy i skóry szyi C43.5 Czerniak złośliwy tułowia C43.6 Czerniak złośliwy kończyny górnej, łącznie z barkiem C43.7 Czerniak złośliwy kończyny dolnej łącznie z biodrem C43.8 Czerniak złośliwy skóry przekraczający granicę jednego umiejscowienia. Proponowałabym dodanie C43.9 Czerniak złośliwy skóry, nie określony, ponieważ w wyżej podanych wskazaniach brak jest czerniaka okolicy narządów płciowych
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	Nie widzę wskazań do stosowania treosulfanu w zaawansowanym czerniaku skóry.

Uwaga AOTM: 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 - treosulfan

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 dekarbazyny. Na podstawie podejmowanych prób klinicznych opisanych

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	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 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 rzutuującym na liczebność 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
Rekomendacja nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	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. Uzasadnienie rekomendacji 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. 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.
	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”
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.	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”. Uzasadnienie 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. 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 leuprolireliny (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.
Rekomendacja nr 103/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniu określonym	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). Uzasadnienie 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. 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 bez grupy kontrolnej), terapia na nim

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
kodem ICD-10: C56 (nowotwór złośliwy jajnika), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej	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/>

Tabela 6. Wcześniejsze oceny technologii wnioskowanej przeprowadzone przez AOTM - czerniak

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Jest to pierwsza skuteczna terapia zaawansowanego czerniaka. Rada uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego. Rada uważa za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii o 2/3.</p>
<p>Rekomendacja nr 16/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p>Wyniki analiz klinicznej i efektywności kosztowej, przeprowadzonych dla pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania wskazują, że leczenie ipilimumabem jest terapią droższą, jednakże są dowody o jej wyższej efektywności klinicznej w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia.</p> <p>Stosowanie ipilimumabu związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego, jednak korzyści wynikające ze stosowania terapii zdają się przewyższać ryzyka występowania działań niepożądanych. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie minimalizują powikłania zagrażające życiu.</p> <p>Docelowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pacjentów w stadium zaawansowanym czerniaka.</p>
<p>Stanowisko RP nr 50,51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) (EAN: 5909990872459) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 21 290 zł/opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. (Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.), w którym uznała za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego.</p> <p>Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, za warunek konieczny finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego uznaje ustalenie urzędowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia</p>

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca.</p> <p>Rada przychyliła się do uwag do opisu programu, będących wynikiem konsultacji projektu opisu programu z Ministerstwem Zdrowia, w tym mających na celu ograniczenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 (poprzednia wersja programu uwzględniała pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1), co tym samym zmniejsza wpływ refundacji ipilimumabu na budżet płatnika.</p>
<p>Rekomendacja nr 41/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji przychyliła się do sugestii ekspertów klinicznych i Rady Przejrzystości i podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ipilimumabem do poziomu opłacalności kosztowej zgodnym z proponowanym w zapisach art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696), poprzez obniżenie ceny leku do wartości wyliczonych przez Agencję (szczegółowe informacje str. 7 niniejszej rekomendacji) lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (<i>ang. risk sharing schemes</i>) umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.</p>
<p>Stanowisko nr 216-218 /2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) (kod EAN: 5909991078584) we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl, kod EAN 5909991078584, we wskazaniu: w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono występowanie mutacji V600 w genie BRAF, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie wnosi uwagi do programu lekowego. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W ramach analizy efektywności klinicznej, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu wobec wemurafenibu, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, dakarbazyne. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wpływie na przeżycie całkowite (OS) pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR).</p> <p>Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafenib a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu w terapii chorych na czerniaka skóry, z mutacją BRAF, stąd analizę ekonomiczną dla porównania dabrafenibu i wemurafenibu ograniczono do analizy minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji. We wszystkich wariantach analizy podstawowej zastosowanie dabrafenibu w miejsce wemurafenibu generuje oszczędności (zarówno bez zastosowania RSS, jak i po uwzględnieniu RSS).</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje, że refundacja dabrafenibu będzie skutkowała redukcją wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Zidentyfikowano 6 dokumentów odnoszących się do terapii czerniaka, w tym 5 rekomendacji pozytywnych dla terapii dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ponadto odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu (w tym jedna z ograniczeniami), pochodzące z Australii (PBAC 2013) i z Kanady (pCODR 2013).</p>
<p>Rekomendacja nr 170/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 28 tabl; Tafinlar, dabrafenib, 50 mg, 120 tabl; Tafinlar, dabrafenib, 75 mg, 28 tabl; Tafinlar,</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar, w ramach odrębnej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”.</p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi dabrafenibu nad wemurafenibem pod względem efektywności klinicznej w leczeniu chorych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie wyników uzyskanych z porównania pośredniego można wnioskować o podobnej skuteczności dabrafenibu i wemurafenibu. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabrafenibem a wemurafenibem we wpływie na: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolnego od progresji</p>

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p>dabrafenib, 75 mg, 120 tabl; w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka złośliwego dabrafenibem (ICD-10 C43)”</p>	<p>choroby (PFS) oraz odsetka chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną (ORR). Porównanie pośrednie nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dabrafenib a wemurafenib. Jednakże zastosowanie dabrafenibu w porównaniu do komparatora wiązało się ze zniżeniem statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, nudności, wymiotów i reakcji nadwrażliwości na światło.</p> <p>Przedstawione analizy wskazują, że terapia dabrafenibem jest tańsza od terapii wemurafenibem w ocenianym wskazaniu i generuje oszczędności dla systemu (zarówno bez instrumentu podziału ryzyka, jak i po jego uwzględnieniu).</p> <p>Finansowanie wnioskowanej technologii popiera również stanowisko polskiego eksperta klinicznego oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie dabrafenibu u chorych z czerniakiem ze stwierdzoną mutacją BRAF. Odnalezione dwie rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie dabrafenibu we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Źródło: www.AOTM.gov.pl

Zleceniem z dnia 17 lipca 2014 r. (MZ-PLS-460-18906-3/AP/14) Minister Zdrowia zwrócił się o przygotowanie 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).

2.3.2. Komparatory

Z Karty Problemu Zdrowotnego

W leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem stosowane są interwencje zawierające substancje czynne: cisplatyna, dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winblastyna, które finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stosowana jest również karmustyna, dostępna w ramach importu docelowego. W ramach programów lekowych finansowane są leki zawierające: wemurafenib oraz ipilimumab.

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne polskich i międzynarodowych organizacji uwzględniają stosowanie: dakarbazyny, karboplatyny, paklitakselu, tamoksifenu, winkrystyny, winblastyny, cisplatyny, karmustyn, wemurafenibu i ipilimumabu. (Tabela 13).

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

We wskazaniu C43 w ramach aktualnie obowiązującego OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (załącznik C.1. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii) refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 7. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowych wskazaniu.

Wskazanie	Substancje refundowane w przedmiotowym wskazaniu
C43 z rozszerzeniami czerniak złośliwy skóry	bleomycini sulphas, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mitomycinum, melphalanum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbium

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lipca 2014 r. w leczeniu czerniaka złośliwego skóry ze środków publicznych jest finansowane świadczenie gwarantowane: Leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD10 C43) w ramach którego pacjenci otrzymują wemurafenib, oraz Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43).

LECZENIE CZERNIAKA ZŁOSLIWEGO SKÓRY (ICD-10 C43)

Kryteria kwalifikacji do programu	Schemat dawkowania leku w programie
<p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry;</p> <p>2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) wiek 18 lat;</p> <p>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;</p> <p>8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek $\leq 2000/\mu\text{l}$; - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 1500/\mu\text{l}$; - liczba płytek $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; - stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych); - stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ x GGN (górną granicę normy); - aktywność AST/ALT $\leq 2,5$ x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i ≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby; - stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>10) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń uniemożliwiających leczenie;</p> <p>11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie, wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;</p> <p>12) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (cztery tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach-wieczorem.</p> <p>2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 224 tabletki.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP1A2 lub CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki.</p> <p>Postępowanie w przypadku objawowych reakcji niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, czasowego przerwania leczenia lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmiany dawki na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania są określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>

LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH IPILIMUMABEM (ICD-10 C43)

Kryteria kwalifikacji do programu	Schemat dawkowania leku w programie
<p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;</p> <p>2) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne – wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu);</p> <p>3) rozpoczynanie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie);</p> <p>4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</p>	<p>Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10).</p> <p>Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym. Zaleca się pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie po tygodniu 12 lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia.</p> <p>Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg. <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dawka całkowita w mg ÷ 5 mg/ml = objętość wlewu w ml. <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objętość wlewu w ml ÷ 90 minut = szybkość wlewu w ml/min. <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki ani modyfikacji dawkowania ipilimumabu.</p>

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

<p>6) wiek ≥ 18 lat; 7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu; 8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach: a) liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, c) liczba płytek $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$, d) stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych), e) stężenie kreatyniny $\leq 2 \times$ GGN (górną granicą normy), f) aktywność aminotransferaz AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby, g) stężenie bilirubiny $\leq 2 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl).</p>	
--	--

Tabela 8. interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Opinia
Dr hab. n. med. Joanna Maj Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia	
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	W przypadku zaawansowanego czerniaka do 2011 roku brak było skutecznych metod leczenia I-II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Najczęściej stosowane opcje chemioterapeutyczne w leczeniu czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych. Od maja 2013 roku w ramach programu lekowego do leczenia przerzutowych czerniaków z obecnością mutacji BRAF dostępny jest wemurafenib wykazujący odsetki odpowiedzi na poziomie 50% z poprawą przeżyć wolnych od progresji. Od bieżącego roku w ramach programu lekowego finansowany jest w II linii ipilimumab, dla którego udowodniono poprawę przeżyć. W wybranych przypadkach zastosowaniu znajduje zastosowanie radioterapia i chirurgia

2.3.2.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

Tabela 9. Interwencje alternatywne

Ekspert	Opinia
Dr hab. n. med. Joanna Maj Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia	Dakarbazyna- stosowane schematy lekowe na bazie dakarbazyny dają odpowiedź u chorych poniżej 1%. Natomiast aktywność treosulfanu badanego w liniach komórek czerniaka błony naczyniowej oka wynosi 21%, a w przypadku połączenia go z gemcytabiną odsetek odpowiedzi wzrastał i wynosił 70-80%.
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	W przypadku zaawansowanego czerniaka do 2011 roku brak było skutecznych metod leczenia I-II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Najczęściej stosowane opcje chemioterapeutyczne w leczeniu czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych. Od maja 2013 roku w ramach programu lekowego do leczenia przerzutowych czerniaków z obecnością mutacji BRAF dostępny jest wemurafenib wykazujący odsetki odpowiedzi na poziomie 50% z poprawą przeżyć wolnych od progresji. Od bieżącego roku w ramach programu lekowego finansowany jest w II linii ipilimumab, dla którego udowodniono poprawę przeżyć. W wybranych przypadkach zastosowaniu znajduje zastosowanie radioterapia i chirurgia

2.3.2.3. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka

Tabela 1. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu

Ekspert	Opinia
Dr hab. n. med. Joanna Maj Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia	
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	W przypadku zaawansowanego czerniaka do 2011 roku brak było skutecznych metod leczenia I-II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Najczęściej stosowane opcje chemioterapeutyczne w leczeniu czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych. Od maja 2013 roku w ramach programu lekowego do leczenia przerzutowych czerniaków z obecnością mutacji BRAF dostępny jest wemurafenib wykazujący odsetki odpowiedzi na poziomie 50% z poprawą przeżyć wolnych od progresji. Od bieżącego roku w ramach programu lekowego finansowany jest w II linii ipilimumab, dla którego udowodniono poprawę przeżyć..

3. Opinie ekspertów konsultantów krajowych i Prezesa NFZ

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

- Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Krajowy Konsultant – Onkologia Kliniczna
- Dr hab. n. med. Joanna Maj, Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia
- Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa
- dr n. med. Paweł Nurzyński, Klinika Onkologii Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie
- Dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki, Konsultant Wojewódzki - Onkologia kliniczna (woj. Małopolskie)
- Dr hab. n. med. Piotr Potemski, Konsultant Wojewódzki - Onkologia kliniczna (woj. Łódzkie)
- dr n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki - Dermatologia i wenerologia (woj. mazowieckie)
- Prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Prof. dr hab. med. Anna Wojas – Pelc, Konsultant Wojewódzki – Dermatologia i wenerologia (woj. małopolskie)
- Prof. dr hab. n. med.. Anna Woźniacka Konsultant Wojewódzki - Dermatologia i wenerologia (woj. Łódzkie)
- Prof. dr hab. med. Piotr Wysocki, Kierownik Kliniki Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

Otrzymano 2 opinie eksperckie.

3.1. Opinie ekspertów

Tabela 2. Opinie w sprawie ocenianej technologii

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski	<p>Na podstawie dostępnych nie ma wskazań do finansowania leczenia treosulfanem chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych. Pomimo, że jest to lek, który wykazuje aktywność w leczeniu przerzutowych czerniaków skóry, to badania dotyczące tego leku są niewielkie liczebnie, jednoramiennie i nie ma dowodów na przedłużenie przeżyć chorych przy stosowaniu treosulfanu. Obecnie dostępne są leki nowej generacji w leczeniu zaawansowanych czerniaków o udowodnionej poprawie przeżyć i znacznym odsetku korzyści klinicznych z leczenia, które są finansowane lub wymagają finansowania ze środków publicznych (inhibitory BRAF, przeciwciała anti-CTLA4, a w przyszłości anti-PD1).</p> <p>Treosulfan jest lekiem niezarejestrowanym do leczenia czerniaka, był oceniany w badaniu II fazy w monoterapii w II linii leczenia przerzutowego czerniaka, wykazując w grupie 26 chorych medianę przeżyć całkowitych wynoszącą 6,5 miesiąca oraz medianę czasu do progresji 1,8 miesiąca. W badaniu na 91 chorych na czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, gdzie stosowano treosulfan w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną 79% miało progresję choroby jako najlepszą odpowiedź na leczenie, a mediana OS wyniosła 6 miesięcy.</p> <p>Treosulfan nie jest przedmiotem międzynarodowych rekomendacji w zakresie terapii czerniaka.</p>

3.2. Opinie konsultantów krajowych

Tabela 32. Opinie w sprawie ocenianej technologii

Ekspert	Opinia
Dr hab. n. med. Joanna Maj Krajowy Konsultant - Dermatologia i wenerologia	<p>Mimo stosowanych od wielu lat kilkulekowych schematów w terapii czerniaka, ciągle brak jest zadawalającej skuteczności. Czerniak nadal pozostaje nowotworem o dużej śmiertelności. Treosulfan, mimo, że jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Treosulfan od wielu lat jest zarejestrowany w USA oraz w kilku krajach europejskich. Wykazuje skuteczność w leczeniu białaczek i nawrotowych niezłośliwych chłoniakach złośliwych, w raku jajnika, raku piersi, płuc, nerki oraz w czerniaku. Treosulfan jest jednym z niewielu leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka. Jego toksyczność jest umiarkowana. Jest bezpieczny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami wątroby. Najczęściej w trakcie jego stosowania obserwuje się neutropenię i trombocytopenię, ale nie odnotowano mielosupresji, która zagrażałaby życiu pacjentów</p>

3.3. Opinia Prezesa NFZ

W dniu 22.07.2014 roku Agencja wystąpiła z pismem w sprawie zakwalifikowania świadczeń: „Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD-10:C69)” oraz „Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (kod ICD-10:C43 z rozszerzeniami)”, jako świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych, zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie opinii NFZ odnoszącej się do przedmiotowego problemu decyzyjnego w zakresie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych w rozbiciu na pierwszy rok oraz lata kolejne.

Opinia Prezesa NFZ z dn. 20 sierpnia br. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0289/W/25697/PM.) wpłynęła do Agencji w dniu 21 sierpnia 2014 r.

Prezes Funduszu wyraża 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 ustalono, że Fundusz nie finansował dotąd leczenia z zastosowaniem treosulfanu we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43 z rozszerzeniami).

W 2012 r. Fundusz udzielił świadczeń 56 pacjentom, a w 2013 r. 40 pacjentom ze wskazaniem łącznie C69 i C43 z rozszerzeniami. Prezes Funduszu wskazuje, że w przypadku objęcia finansowaniem przedmiotowych technologii medycznych w ramach programów zdrowotnych (lekowych), prawdopodobna populacja pacjentów ze wskazaniem do stosowania przedmiotowej technologii może być znacznie wyższa. Nie wskazano, ilu pacjentów z rozpoznaniem C43 leczono w wymienionych latach.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych zostało przeprowadzone (data wyszukiwania: 11.08.2014 r.):

- w bazach bibliograficznych:
 - MEDLINE (przez PubMed);
 - Embase (przez platformę Ovid);
 - The Cochrane Library
- na stronach baz wytycznych: TRIP Database (www.tripdatabase.com), National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) oraz Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- zasobach internetowych towarzystw medycznych.

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

Odnaleziono 14 dokumentów i rekomendacji klinicznych (w tym jedna polska) dotyczących leczenia czerniaka złośliwego skóry. W żadnej z odnalezionych rekomendacji i dokumentów nie zaleca się stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry.

Rekomendacje wskazują, że metody leczenia czerniaka złośliwego skóry są standardowe i obejmują chirurgię (resekcję nowotworu), radioterapię, 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. Wytyczne wskazują, że wykorzystuje się m.in. takie substancje jak: dakarbazyna, temozolomid, paklitaksel, karmustyna, cisplatyna, karboplatyna, winblastyna.

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

Tabela 13. Przegląd rekomendacji dotyczących zastosowania treosulfanu

Kraj Autor, Organizacja, Rok	Komentarz
Garbe C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012 [23]	W monoterapii : Dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, windezyna, interferon-alfa, interleukina-2 Zalecane schematy: DTIC (Temozolomide) + Interferon- α Windezyna + Interferon- α BHC: BCNU+hydroksymocznik+DTIC BOLD: Bleomycyna+Winkrystyna +CCNU +DTIC DVP:DTIC +Windezyna +Cisplatyna DVP: DTIC+Windezyna +Cisplatyna DBCT : DTIC +BCUN +Cisplatyna + Tamoksyfen CarboTax: Karboplatyna (AUC6 po czterech cyklach zmniejszyć do AUC4) +Paklitaksel
Niemcy German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 [24] Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów	Do stosowania w monoterapii:dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, windezyna, interferon- α , interleukina-2 Schematy terapii: BHC: BCUN+hydroksymocznik+DTIC BOLD: Bleomycyna+Winkrystyna +CCNU +DTIC DVP:DTIC +Windezyna +Cisplatyna DVP: DTIC+Windezyna +Cisplatyna CarboTax: Karboplatyna (AUC6 po czterech cyklach zmniejszyć do AUC4) Schemat treosulfan + gemcytabiina stosowanie tylko w czerniaku złośliwym błony naczyniowej gałki ocznej
Wielka Brytania Thames Valley Chemiotherapy	Dakarbazyna, iplimumab, wemurafenib, Schemat treosulfan + gemcytabiina stosowanie tylko w czerniaku złośliwym błony

regiments Skin, 2013 (schematy chemioterapii podawane w leczeniu szpitalnym)	naczyniowej gałki ocznej
Wielka Brytania North West London Cancer Network 2012 (schematy chemioterapii podawane w leczeniu szpitalnym)	W I linii: dakarbazyna w monoterapii Kolejne linii: Wemurafenib, ipilimumab, Paklitaksel+karboplatyna Schemat DJV3: winblastyna+karboplatyna+windezyna+dakarbazyna+ wknkrystyna Schemat DPV3: winblastyna+cisplatyna+dakarbazyna+winkrystyna Schemat: treosulfan +gemcytabina dopuszczalny tylko w czerniaku złośliwym błony naczyniowej gałki ocznej
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013	Zalecane: Dakarbazyna Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatyną Ipilimumab Wemurafenib - zarejestrowany do monoterapii chorych na zaawansowane, nieoperacyjne lub przerzutowe czerniaki z mutacją BRAF V600. Dabrafenib Trametynyb - inhibitor kinazy MEK
Niemcy German Dermatologic Society (DDG) Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) 2013	Dakarbazyna Temozolomid Fotemustynę
National Comprehensive Cancer Network ver. 4.2014 NCCN 2014	Zalecane schematy: Ipilimumab, Wemurafenib, Dabrafenib, Dabrafenib+ trametynyb, udział w badaniach klinicznych, Wysokie dawki interleukiny-2, Inne alternatywne aktywne schematy: Trametynyb; Imatynyb dla czerniaków C-KIT; Dakarbazyna; Temozolomid, Paklitaksel związany z albuminą, Chemioterapia oparta na dakarbazynie lub temozolomidzie (włączając cisplatynę i winblastynę z/bez interleukiny-2, interferonu alfa); Paklitaksel; Paklitaksel/carboplatynę
Zalecenia European Society for Medical Oncology ESMO 2012 Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	immunoterapia z zastosowaniem ipilimumabu lub przeciwciał anti-PD1, selektywne inhibitory BRAF: wemurafenib i dabrafenib, inhibitorów c-Kit i MAPK / ERK kinazy (MEK) dabrafenib i trametynyb Ipilimumab z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 oraz wemurafenib to optymalny wybór terapii w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem Możliwości leczenia I i II rzutu obejmują: ipilimumab (zarejestrowany przez EMA jako leczenie II rzutu), przeciwciała anti-CTLA4 dla wszystkich pacjentów oraz wemurafenib - inhibitor BRAF dla pacjentów z czerniakiem i potwierdzoną mutacją BRAF Leki cytotoksyczne, takie jak DTIC, temozolomid mogą być zastosowane, jednak ich skuteczność jest ograniczona
European Society for Medical Oncology 2008	dakarbazyna, alkaloidy Vinca, nitrosurea, temozolomid w monoterapii lub w połączeniu z cytokinami (IFN)
The Royal Australian College of General Practitioners RACGP (AFP) 2012	inhibitory BRAF: wemurafenib i dabrafenib immunoterapia ipilimumabem,
Alberta Health Care 2013 systemic therapy for unresectable stage III or metastatic clinical practice guideline cu-012 version 2tic cutaneous melanoma	Pierwsza linia leczenia układowego U dodatnich pacjentów BRAF 1. Badania kliniczne. 2. Wemurafenib (960 mg doustnie, dwa razy na dobę) u pacjentów niemogących być poddanymi immunoterapii z Ipilimumabem 3. Ipilimumab 4. Dakarbazyna- lub chemioterapia opartea na paklitakselu U ujemnym pacjentów BRAF 1. Badania kliniczne. 2. Ipilimumab. 3. Terapia celowana w oparciu o status mutacji nowotworowych (na podstawie prawdopodobieństwa korzyści klinicznej). 4. Dacarbazyna- lub chemioterapia opartea na paklitakselu . Druga linia leczenie systemowego Pacjenci z nietolerancją lub u których wystąpiła progresja po leczeniu pierwszego rzutu: 1. Badania kliniczne. 3. Ipilimumab, jeśli wemurafenib podano jako pierwszej linii.
European Dermatology Forum (konflikt interesów zgłoszony przez autorów) 2012	Terapie : Immunoterapia z interferonem- α ; Wemurafenib; Ipilimumab; Dakarbazyna; Temozolomid; Fotemustyna; Windezyna; Schematy terapeutyczne: DVC: DTIC, windezyna, cisplatyna DBC: DTIC, BCNU, cisplatyna CarboTax: karboplatyna (AUC 6; po 4 cyklach AUC 4), paklitaksel
Saskatchewan Cancer Agency Melanoma Cancer Guidelines 2012	Wysokie dawki interferonu alfa 2B Obecność mutacji genu BRAF wemurafenib Brak mutacji genu BRAF – ipilimumab

National Cancer Institute 2014	Inne dopuszczalne : Dakarbazyna; temozolomid; karboplatyna; karboiplatyna+taksoł Ipilimumab Wys dawki interleukiny-2 Inhibitory BRAF: wemurafenib, Dabrafenib. Inhibitory MEK: Trametinib. Dabrafenib Plus trametinib. Wielokinazowe inhibitory: Sorafenib Inhibitory KIT. Chemioterapia: DTIC, Temozolomid
--------------------------------	---

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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;

Zastosowano słowa kluczowe: *malignant melanoma, advanced melanoma, melanoma, treosulfan*

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej (treosulfan w czerniaku złośliwym skóry).

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 ze środków publicznych w Polsce

Treosulfan finansowany jest w ramach programu chemioterapia niestandardowa. 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. substancji⁶.

Treosulfan w uzyskał finansowanie ze środków publicznych I kwartale 2014 r w ramach chemioterapii niestandardowej na poziomie 26 477,80 zł, w drugim kwartale 2014 r nie wpłynęły wnioski o finansowanie.

I KWARTAŁ 2014

Etykiety wierszy	Suma z Liczba wniosków	Suma z Liczba wydanych zgód	Suma z Wartość świadczeń, na które wydano zgody	Średnia wartość zgody
TREOSULFAN	2,00	2,00	26 477,80	13 238,90

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa produktu	Kod rozpoznania wg ICD-10	Nazwa rozpoznanie wg ICD-10	Liczba wniosków	Liczba wydanych zgód	Wartość świadczeń, na które wydano zgody
TREOSULFAN	Ovastat	C69	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OKA	1	1	4 693,80 zł
TREOSULFAN	Ovastat	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA	1	1	21 784,00 zł

⁶ <http://tinyurl.com/nbegmu8> dostęp: 18.08.2014 r.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Uzyskane w wyniku przeszukania ogólnodostępnych źródeł informacji informacje o finansowaniu treosulfanu w innych krajach umieszczono w części 6.2.1.1. niniejszego raportu (Ceny leku w innych krajach).

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: 11.08.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę *Centre for Reviews and Dissemination* oraz przeszukano bazy badań klinicznych (*Clinicaltrials.gov*, *Current Controlled Trials*). 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 tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu AOTM.

Tabela 14. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem złośliwy czerniak skóry	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.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania wcześniej wymienionych źródeł, do analizy klinicznej włączono 5 publikacji: Atzpodien 2011, Atzpodien 2007, Corrie 2005, Neuber 1999, Neuber 2003. Należy zaznaczyć że 2 publikacje: Atzpodien 2011 i Neuber 1999 są dostępne tylko w postaci abstraktów.

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.
- Uwzględniono publikacje w postaci abstraktów
- Nie uwzględniono publikacji w postaci doniesień konferencyjnych.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność kliniczna

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.

Poniżej opisano ogólną charakterystykę odnalezionych badań dotyczących treosulfanu.

Atzpodien 2011 - abstrakt

Badanie jednoramienne. W badaniu porównano skuteczność i tolerancję schematu terapii cisplatyną, gemcytabiną i treosulfanu (CGT) w leczeniu pacjentów młodszych (wiek <60 lat) oraz u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku, ≥60 lat) z nawrotowym IV stadium raka złośliwego skóry (czerniak) – wg klasyfikacji American Joint Committee.

Pacjenci i metody: Łącznie 91 pacjentów w wieku od 18 do 80 lat z nawrotem po leczeniu pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu otrzymało 40 mg/m² dożylnie (i.v.) cisplatyny, 1000 mg/m² (i.v.) gemcytabiny i 2500 mg/m² dożylnie treosulfanu w 1 i 8 dniu cyklu. Schemat CGT powtarzano co 5 tygodni, aż do wystąpienia objawów postępu choroby.

Wyniki: Młodszy (n = 49) i starsi (n = 42), pacjenci wykazywali istotne różnice w stabilizacji choroby, odpowiednio 25% młodszych pacjentów w porównaniu do 7% starszych (p ≤ 0,05), w porównaniu do 69% pacjentów młodszych z 91% pacjentów starszych wykazujących progresję choroby. W przeciwieństwie do tego, mediany przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie (P = 0,8153).

WNIOSKI: Uzyskane wyniki pokazały, że leczenie schematem CGT może być bezpiecznie podawane pacjentom w wieku do 80 lat.

Atzpodien 2007

Badanie jednoramienne. W celu oceny skuteczności schematu lekowego zawierającego cisplatynę, gemcytabinę, i treosulfan (CGT) u 91 pacjentów (59 mężczyzn, 32 kobiet, średni wiek 58 lat) z nawrotową chorobą ze zmianami klasyfikowanymi wg AJCC jako IV stadium czerniaka złośliwego skóry. Pacjenci w nawrocie po leczeniu pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu otrzymała 40 mg/m² dożylnie (i.v.) cisplatyny, 1000 mg/m² dożylnie gemcytabiny i 2500 mg/m² i.v. treosulfanu w dniach 1 i 8 cyklu. Schemat powtarzany był co 5 tygodni, aż do wystąpienia postępu choroby.

Maksymalnie podano 11 cykli CGT (średnia= dwa cykle) pacjentom. Czterech pacjentów (4%) wykazało częściową odpowiedź; stabilizacja choroby nastąpiła u 15 (17%) pacjentów i u 72 (79%) pacjentów zaobserwowano postęp choroby. Całkowite przeżycie wszystkich 91 pacjentów wyniosła 6 miesięcy (1 – letnie przeżycie 17%; przeżywalność 2-letnia 7%). Pacjenci z częściową remisją lub stabilizacją choroby wykazali medianę całkowitego przeżycia: 11 miesięcy (2-letnie przeżycie 36%), podczas gdy u pacjentów z postępującą chorobą mediana całkowitego przeżycia wyniosła 5 miesięcy (1-letnie przeżycie 11%, 2-letnie przeżycie 0%). Do zakończenia obserwacji żyło 7 pacjentów (8%) (zakres 5-26 miesięcy).

CGT było skutecznym leczeniem u 20% pacjentów z nawrotowym IV stadium czerniaka którzy osiągnęły stabilizację choroby lub częściową remisję z równoczesnym ograniczonym czasem wydłużenia przeżycia.

Corrie 2005

Badanie I fazy. celem badania było określenia maksymalnej tolerowanej dawki gemcytabiny w połączeniu ze stałą dawką treosulfanu.

Kryteria odpowiedzi: WHO

Do badania włączono 27 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, z których 22 (81%) miało postać skórną i pięciu (19%) miało czerniaka błony naczyniowej oka (n=5, średni wiek 50 lat). Łącznie 10 pacjentów (1 z czerniakiem błony naczyniowej, 9 z czerniakiem skóry) otrzymywało wcześniej chemioterapie – dakarbazynę. Pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: gemcytabina/treosulfan. Gemcytabina podawana była w różnych dawkach w skojarzeniu ze stałą dawką Treosulfanu 5 g/ m². Schemat podawano w 1 dniu 21 dniowego cyklu.

Nie uzyskano odpowiedzi całkowitej ani częściowej (CR, PRS) u żadnego z 26 analizowanych pacjentów. Stabilizację choroby zaobserwowano u 10 pacjentów z czerniakiem skóry, progresja wystąpiła u 10 pacjentów. Mediana czasu przeżycia wyniosła 36 tygodni (zakres 5-121), utracono 1 pacjenta z obserwacji follow-up. Mediana całkowitego czasu do progresji wyniosła 14 tygodni (zakres 3-74). Mediana liczby cykli wyniosła 5 (1-15).

Wnioski: Autorzy publikacji odnieśli się wyłącznie do wyników grupy pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka

Neuber 1999 – tylko abstrakt

Pacjentów (14) z szybko postępującym stadium IV złośliwego czerniaka, który był wcześniej leczony co najmniej jednym standardowym schematem chemioterapii otrzymała treosulfan. W tej populacji chorych zaobserwowano 1 całkowitą remisję (7,1%), dwie remisje częściowe (14,3%) oraz trzy przypadki stabilnej choroby (21,4%). Mediana czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów mierzona z rozpoczęciem leczenia treosulfanu wyniosła 9 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 17 miesięcy.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że leczenie treosulfanem było dobrze tolerowane w tej małej grupie pacjentów. Treosulfan wydaje się być obiecującym cytostatykiem do leczenia przerzutowego czerniaka. Wymagane są dalsze badania dla potwierdzenia uzyskanych wyników.

Neuber 2003

Celem tego wielośrodkowego badania II fazy była ocena czasu do progresji, czasu przeżycia, szybkość odpowiedzi i toksyczność drugiej linii chemioterapia dożylna treosulfanem pacjentów z czerniakiem w stadium IV. Trzydziestu jeden pacjentów (średnia wieku 64 lata; zakres 44-83) po chemioterapii schematem zawierającym dakarbazynę-zostały objęte badaniem, z tej grupy 26 pacjentów było ocenianych. Wszyscy pacjenci otrzymali treosulfan (8 g/m² dożylnie w 1 dniu cyklu, cykl powtarza się co 28 dni do maksymalnie 6 cykli).

Średnia liczba cykli wyniosła 2, w sumie podano 71 cykli leczenia. Czterech pacjentów (15%) otrzymało jeden cykl, 13 (50%) otrzymało dwa cykle, trzech pacjentów (12%) otrzymało trzy cykle, dwóch pacjentów (8%) otrzymało cztery cykle i czterech pacjentów (15%) otrzymało maksymalnie sześć cykli treosulfanu.

Wszystkich 26 pacjentów zostało usuniętych z protokołu leczenia. Żaden z pacjentów nie był usunięty z leczenia z powodu toksyczności: 22 pacjentów (85%) ze względu na postępującą chorobę i czterech (15%) zgodnie z protokołem.

Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi (pełnych lub częściowych). U pięciu pacjentów (19%) nie zaobserwowano zmian i 21 miała progresję choroby po leczeniu treosulfanem. Czterech pacjentów miało niewielkie lub mieszane reakcje.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,3 miesiąca (zakres 7.7-25 miesięcy). Dwudziestu pięciu z 26 pacjentów (96%) zaobserwowano progresję nowotworu w czasie obserwacji.

Mediana czasu do progresji wyniosła 1,8 miesiąca (95% [CI] 1,6-2,1 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów wynosiła 6,5 miesiąca (95% CI 3.1-10 miesięcy). 1 roczny współczynnik przeżywalności wyniósł 33,9% (95% CI 15.4-52.3%).

Wnioski: dożylne leczenie treosulfanem nie indukuje obiektywnej odpowiedzi przy stosowaniu jako terapia drugiego rzutu przerzutowego czerniaka złośliwego skóry. Zdaniem autorów uzyskane wyniki mogą być związane z faktem że nie przeprowadzano preselekcji pacjentów za pomocą testów wrażliwości *in vitro*.

6.1.2.1.1. Informacje z przeglądu AOTM

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry. Wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej jest utrudnione. Powyżej opisane publikacje wskazują na marginalne korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania tej technologii, a celowość jej stosowania wydaje się dyskusyjna.

6.1.2.1.2. Informacje z innych źródeł

- Opinia prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski – ekspert wskazany przez Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej

„Na podstawie dostępnych nie ma wskazań do finansowania leczenia treosulfanem chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych. Pomimo, że jest to lek, który wykazuje aktywność w leczeniu przerzutowych czerniaków skóry, to badania dotyczące tego leku są niewielkie liczebnie, jednoramienne i nie ma dowodów na przedłużenie przeżyć chorych przy stosowaniu treosulfanu. Obecnie dostępne są leki nowej generacji w leczeniu zaawansowanych czerniaków o udowodnionej poprawie przeżyć i znacznym odsetku korzyści klinicznych z leczenia, które są finansowane lub wymagają finansowania ze środków publicznych (inhibitory BRAF, przeciwciała anty-CTLA4, a w przyszłości anty-PD1).

Treosulfan jest lekiem niezarejestrowanym do leczenia czerniaka, był oceniany w badaniu II fazy w monoterapii w II linii leczenia przerzutowego czerniaka, wykazując w grupie 26 chorych medianę przeżyć całkowitych wynoszącą 6,5 miesiąca oraz medianę czasu do progresji 1,8 miesiąca. W badaniu na 91 chorych na czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, gdzie stosowano treosulfan w skojarzeniu z cisplatiną i gemcytabiną 79% miało progresję choroby jako najlepszą odpowiedź na leczenie, a mediana OS wyniosła 6 miesięcy.

Treosulfan nie jest przedmiotem międzynarodowych rekomendacji w zakresie terapii czerniaka.”

- Opinia dr hab. n. med. Joanna Maj - Krajowy Konsultant ds. Dermatologii i wenerologii

„Mimo stosowanych od wielu lat kilkulekowych schematów w terapii czerniaka, ciągle brak jest zadawalającej skuteczności. Czerniak nadal pozostaje nowotworem o dużej śmiertelności. Treosulfan, mimo, że jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Treosulfan od wielu lat jest zarejestrowany w USA oraz w kilku krajach europejskich. Wykazuje skuteczność w leczeniu białaczek i nawrotowych nieziarniczych chłoniakach złośliwych, w raku jajnika, raku piersi, płuc, nerki oraz w czerniaku. Treosulfan jest jednym z niewielu leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka. Jego toksyczność jest umiarkowana. Jest bezpieczny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami wątroby. Najczęściej w trakcie jego stosowania obserwuje się neutropenię i trombocytopenię, ale nie odnotowano mielosupresji, która zagrażałaby życiu pacjentów.”

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

6.1.2.2.1. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

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	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: posocznica Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Pancytopenia, limfocytowa ostra niebiałaczka, w tym samodzielny zespół mielodysplastyczny

<1/10,000,	Zaburzenia endokrynologiczne: Choroba Addisona, hipoglikemia Zaburzenia układu nerwowego: parestezje Zaburzenia serca: kardiomiopatia Zaburzenia układu oddechowego: Zapalenia pęcherzyków płucnych, zapalenia płuc, zwłóknienie płuc Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Pokrzywka, rumień, twardziny, wyzwalanie łuszczycy Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenia ogólne: Dolegliwości grypopodobne.
------------	---

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL.

6.1.2.2.1. *Bezpieczeństwo z odnalezionych publikacji*

Atzpodien 2007

Terapia cisplatyną, gemcytabiną, i treosulfanem była umiarkowanie dobrze tolerowana. Miały miejsce zgony niezwiązane z toksycznością. Większość hematologicznych działań niepożądanych były ograniczone do klas I i II WHO i występowały u 52% (leukopenia), 50% (niedokrwistość), a 29% (trombocytopenia) z CGT-leczonych pacjentów. Stopień III-lub IV związany z hematologicznymi działaniami niepożądanymi występowały u 26% (leukopenii), 20% (małopłytkowość) i 3% (anemia) pacjentów. Osiemdziesiąt siedem procent pacjentów nie miało (WHO stopień III / IV), nudności/wymioty, u 98% pacjentów wystąpiły żadne poważne (WHO stopień III / IV), polineuropatia, a 78% pacjentów wykazało inne istotne objawy toksyczności wg WHO (klasa III / IV).

Neuber 1999 – tylko abstrakt

Z wyjątkiem dwóch pacjentów, u których wystąpił stopień 3 leukopenii, zaobserwowano jedynie umiarkowane efekty uboczne.

Neuber 2003

Najczęstsze zdarzenia niepożądane to leukopenia i trombocytopenia (stopni 3 i 4), które wystąpiły odpowiednio w 15% i 18% przypadków.

Spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych oceniano bezpieczeństwo u 26. Główne działania toksyczne były hematologiczne : niedobór limfocytów (stopień 3 u 27% i 4 stopnia u 12% pacjentów), małopłytkowość (stopień 3 u 8% pacjentów) i leukopenia (stopień 3 w 15%). Leczenie treosulfanem zostało odroczone na okres 1-2 tygodni w dwóch przypadkach z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Dawki te zmniejszono do 5 g/m² treosulfanu u jednego pacjenta. Terapia treosulfanem nigdy nie została wstrzymana ze względu na zdarzenia niepożądane.

Nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem a także wysokich stopni toksyczności oprócz hematologicznych opisanych powyżej.

6.1.2.2.1. *Bezpieczeństwo z innych źródeł*

Informacja ze strony International Agency for Research on Cancer (dostęp: 11.12.2013 r.)[37]:

Zgodnie z monografią dla Treosulfanu umieszczoną na ww. stronie (2012 r.),⁸ istnieją wystarczające dowody pozwalające wnioskować o rakotwórczym działaniu treosulfanu u ludzi. Treosulfan przyczynia się do

⁷ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A-15.pdf> (dostęp: 11.12.2013 r., ponowny: 12.08.2014)

⁸ W raporcie IARC wśród leków mogących wpływać karcynogennie wymieniane są również m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, melphalan, chlorambucil, tamoksifen.

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 osobo-lat) u 13 rozwinęła się ostra białaczka szpikowa (w większości w ciągu 5 lat po rozpoczęciem chemioterapii). Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumulowana dawką treosulfan i ryzykiem wystąpienia białaczki [37, 38]. W międzynarodowym badaniu kliniczno-kontrolnym u kobiet leczonych z powodu raka jajnika [37, 39] 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), gdzie treosulfan został umieszczony wśród substancji karcynogennych⁹.

⁹ http://oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single072613.pdf dostęp: 11.12.2013 r.

6.2. Efektywność 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 złośliwym skóry. 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 złośliwego skóry odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry. Wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej jest utrudnione. Zidentyfikowane opublikowane wyniki badań wskazują na marginalne korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania tej technologii, a celowość jej stosowania wydaje się dyskusyjna.

Badania prowadzone były na populacjach o małej liczebności.

W wieloośrodkowym badaniu II fazy *Neuber 2003* oceniano czas do progresji, czasu przeżycia, szybkość odpowiedzi i toksyczność drugiej linii chemioterapii dożylną treosulfanem 26 pacjentów z czerniakiem w stadium IV, po chemioterapii schematem zawierającym dakarbazynę. Wszyscy pacjenci otrzymali treosulfan (8 g/m² dożylnie w 1 dniu cyklu, cykl powtarza się co 28 dni do maksymalnie 6 cykli).

Czterech pacjentów (15%) otrzymało jeden cykl, 13 (50%) otrzymało dwa cykle, trzech pacjentów (12%) otrzymało trzy cykle, dwóch pacjentów (8%) otrzymało cztery cykle i czterech pacjentów (15%) otrzymało maksymalnie sześć cykli treosulfanu. Wszystkich 26 pacjentów zostało usuniętych z protokołu leczenia. Żaden z pacjentów nie był usunięty z leczenia z powodu toksyczności: 22 pacjentów (85%) ze względu na postępującą chorobę i czterech (15%) zgodnie z protokołem.

Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi (pełnych lub częściowych). U pięciu pacjentów (19%) nie zaobserwowano zmian i 21 miało progresję choroby po leczeniu treosulfanem. Czterech pacjentów miało niewielkie lub mieszane reakcje.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,3 miesiąca (zakres 7.7-25 miesięcy). Dwudziestu pięciu z 26 pacjentów (96%) zaobserwowano progresję nowotworu w czasie obserwacji.

Mediana czasu do progresji wyniosła 1,8 miesiąca (95% [CI] 1,6-2,1 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów wynosiła 6,5 miesiąca (95% CI 3.1-10 miesięcy). 1 roczny współczynnik przeżywalności wyniósł 33,9% (95% CI 15.4-52.3%).

Badanie to ze względu na małą liczebność populacji (włączono jedynie 26 chorych), oraz uzyskane wyniki uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności treosulfanu, jako terapii stosowanej w czerniaku złośliwym skóry.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje wskazują na różnorodne propozycje w odniesieniu do dawkowania treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry począwszy od 2500 mg/m² dożylnie treosulfanu w 1 i 8 dniu cyklu (*Atzpodien 2007, 2011*) do 8 g/m² dożylnie w 1 dniu cyklu, cykl powtarza się co 28 dni do maksymalnie 6 cykli (*Neuber 2003*) oraz 5 g/m², schemat podawano w 1 dniu 21 dniowego cyklu (*Corrie 2005*) w monoterapii lub terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, w I linii lub po terapii dakarbazyną.

Wskazuje to na charakter eksperymentalny i poszukiwawczy prowadzonych terapii.

6.2.1.1. Koszt miesięczny terapii treosulfanem

Na podstawie dostępnych danych (publikacje badań opisanych w cz. klinicznej powyżej) oszacowano koszt terapii jednego cyklu terapii dla jednego pacjenta zależnie od przyjętej maksymalnej i minimalnej dawki leku (2500 mg/m² w 1 i 8 dniu cyklu vs 8 g/m² dożylnie w 1 dniu cyklu, cykl powtarza się co 28 dni vs 5 g/m², schemat podawano w 1 dniu 21 dniowego cyklu).

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. substancji.

Z uwagi na brak informacji z jakiego kraju lek był sprowadzany dla dotychczas leczonych pacjentów, dodatkowo, jako cenę minimalną za 1 g przyjęto cenę z Wielkiej Brytanii (198 PLN), a maksymalną – cenę za 1 g w Niemczech (471,5 PLN).

Powierzchnia ciała pacjenta została przyjęta na poziomie 1,8 m².

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

Tabela 16. Szacowany koszt miesięczny zależnie od zastosowanej dawki i kosztu za g substancji.

Dawka wg publikacji	Długość cyklu w dniach	Dawka g/pacjenta	Koszt miesięcznej terapii jednego pacjenta [PLN]		
			Polska ¹⁰	Anglia	Niemcy
2,5g w 1 i 8 dniu	35	7	2644,824	1386	3300,5
8	28	9	3400,488	1782	4243,5
5	21	20	7556,64	3960	9430

Oszacowanie wskazuje, że **koszty miesięcznej terapii nowotworu złośliwego skóry z zastosowaniem treosulfanu, zależnie od zastosowanej dawki i kosztu za g substancji, plasują się w przedziale od 1386 do 9430 PLN.** Oszacowanie obarczone jest szeregiem ograniczeń, stąd wnioskowanie należy prowadzić z dużą ostrożnością.

6.2.1.2. Ceny leku w innych krajach

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

Z uwagi na brak danych z NFZ, AOTM nie posiada również informacji po jakiej cenie lek był sprowadzany do Polski.

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 chemioterapii: *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 ¹¹.

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.

¹⁰ Dane z: 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)

¹¹ <http://tinyurl.com/nbegmu8> dostęp: 19.03.2014 r.

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

Wielka Brytania, British National Formulary (BNF), marzec 201412

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 Leków¹³

Tabela 17. 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	0,5627	662,2979
Treosulfan "Medac" 93104	250 mg	100 stk. kapsler, hårde	21,85	2185,3	0,5627	1229,668
Treosulfan "Medac" 93112	1 g	1 htgl. pulv.t.inf.væske, opl	632,55	632,55	0,5627	355,9358
Treosulfan "Medac" 93070	5 g	1 htgl. pulv.t.inf.væske, opl	2566,45	2566,45	0,5627	1444,141

¹² <https://www.evidence.nhs.uk/medicine/treosulfan> dostęp: 19.03.2014 r.

¹³ <http://www.medicinpriser.dk/default.aspx>

Zestawienie cen

Tabela 18. Zestawienie cen (w PLN)

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	3819,0092		662,2979	
Ovastat/Treosulfan medac – kapsułki, 250 mg, op. po 100 sztuk	7338,4884	2965,4089	1229,668	
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1000 mg, op. po 1 fiolce	470,9612	206,8036	355,9358	377,832
Ovastat/Treosulfan medac – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 5000 mg, op. po 1 fiolce	2590,6961	799,1618	1444,141	

kurs EUR=4,1951; DKK=0,5627, £=5,2435, ceny netto w Niemczech uzupełniono o dodanie VAT(19%). W UK VAT na produkty lecznicze wynosi 0%¹⁴.

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 odpowiednia 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);

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 wpłynęła do Agencji w dniu 21 sierpnia 2014 r. (*Opinia Prezesa NFZ z dn. 20 sierpnia br. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0289/W/25697/PM).*)

Prezes Funduszu wyraża 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 ustalono, że Fundusz nie finansował dotąd leczenia z zastosowaniem treosulfanu we wskazaniu: leczenie czerniaka złośliwego skóry (ICD-10 C43 z rozszerzeniami).

W 2012 r. Fundusz udzielił świadczeń 56 pacjentom, a w 2013 r. 40 pacjentom ze wskazaniem łącznie C69 i C43 z rozszerzeniami. Prezes Funduszu wskazuje, że w przypadku objęcia finansowaniem przedmiotowych technologii medycznych w ramach programów zdrowotnych (lekowych), prawdopodobna populacja pacjentów ze wskazaniem do stosowania przedmiotowej technologii może być znacznie wyższa. Nie wskazano, ilu pacjentów z rozpoznaniem C43 leczono w wymienionych latach.

¹⁴ http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych rekomendacji w sprawie oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną treosulfan we wskazaniach C 69 i C69.9.

Problem zdrowotny

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko — standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 6,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2400 zachorowaniom rocznie (ok. 1200 u mężczyzn i ok. 1400 u kobiet). Czerniaki są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1982-2002 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości około 3,5/100 000 u mężczyzn i 3/100 000 u kobiet, co odpowiada w ostatnich latach około 600 i 550 zgonom z powodu czerniaka.

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 Kartą Problemu Zdrowotnego, w leczeniu pacjentów z uogólnionym czerniakiem stosowane są interwencje zawierające substancje czynne: cisplatyna, dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winblastyna, które finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stosowana jest również karmustyna, dostępna w ramach importu docelowego. W ramach programów lekowych finansowane są leki zawierające: wemurafenib oraz ipilimumab.

We wskazaniu C43 w ramach aktualnie obowiązującego OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (załącznik C.1. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii) refundowane są następujące technologie lekowe: bleomycini sulphas, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mitomycinum, melphalanum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library w odniesieniu do wnioskowanej technologii odnaleziono 5 publikacji, których jakość oceniono, jako niską.

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry.

Wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej jest utrudnione.

Opisane publikacje wskazują na marginalne korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania tej technologii, a celowość jej stosowania wydaje się dyskusyjna.

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.

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 a ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 14 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia czerniaka złośliwego skóry. W żadnej z odnalezionych rekomendacji i dokumentów nie zaleca się stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry.

wskazujące na zasadność stosowania treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry.

Odnaleziono 14 dokumentów i rekomendacji klinicznych (w tym jedna polska) dotyczących leczenia czerniaka złośliwego skóry. W żadnej z odnalezionych rekomendacji i dokumentów nie zaleca się stosowania treosulfanu w leczeniu czerniaka złośliwego skóry.

Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania treosulfanu w czerniaku złośliwym skóry.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia

Według danych NFZ treosulfan we wskazaniu określonym kodem C43 dotychczas nie był refundowany ze środków publicznych.

7.3. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 19 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid) Ostatnie wyszukiwanie 11.08.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	treosulfan.mp. or exp treosulfan/	1102
2.	exp melanoma skin cancer/ or exp melanoma/ or melanoma.mp. or exp cutaneous melanoma/ or exp melanoma metastasis/ or exp metastatic melanoma/	109999
3.	1 and 2	88

Tabela 20 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed). Ostatnie wyszukiwanie 11.08.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	treosulfan	209
2.	Malignant melanoma	96682
3.	1 and 2	32
4.	malignant melanoma[MeSH Major Topic]	57310
5.	malignant melanoma[MeSH Terms]	73135
6.	((malignant melanoma[MeSH Terms]) OR malignant melanoma[MeSH Major Topic]) OR malignant melanoma	96682
7.	(treosulfan) AND (((malignant melanoma[MeSH Terms]) OR malignant melanoma[MeSH Major Topic]) OR malignant melanoma)	32

Tabela 21 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 11.08.2014

	Hasła	Wyniki
1	treosulfan	34
2	Melanoma	2278
3	1 and 2	5

7.4. Pismiennictwo

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. Atzpodien J, Terfloth K, Fluck M, Reitz M. Age has no significant impact on overall survival and on treatment tolerability in relapsed stage IV cutaneous malignant melanoma patients receiving Cisplatin, Gemcitabine, and Treosulfan. *Am J Clin Oncol*. 2011 Feb;34(1):2-5. doi: 10.1097/COC.0b013e3181c4c531.
3. Neuber K, tom Dieck A, Blödorn-Schlicht N, Itschert G, Karnbach C. Treosulfan is an effective alkylating cytostatic for malignant melanoma in vitro and in vivo. *Melanoma Res*. 1999 Apr;9(2):125-32.
4. Atzpodien J, Terfloth K, Fluck M, Reitz M. Cisplatin, gemcitabine, and treosulfan in relapsed stage IV cutaneous malignant melanoma patients. *Br J Cancer*. 2007 Nov 19;97(10):1329-32. Epub 2007 Oct 30.
5. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ, Sehmbi R, Jonson A, Mayer A, Bulusu R, Hartley JA, Cree IA. Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):1997-2003.
6. Neuber KI, Reinhold U, Deutschmann A, Pföhler C, Mohr P, Pichlmeier U, Baumgart J, Hauschild A. Second-line chemotherapy of metastatic malignant melanoma with intravenous treosulfan: a phase II multicentre trial. *Melanoma Res*. 2003 Feb;13(1):81-5.
7. Albert Helth Services, Systemic therapy for unresectable stage iii or metastatic cutaneous melanoma Effective Date: February 2013
8. Pflugfelder, A., Kochs, C., Blum, A., Capellaro, M., Czeschik, C., Dettenborn, T., Dill, D., Dippel, E., Eigentler, T., Feyer, P., Follmann, M., Frerich, B., Ganten, M.-K., Gärtner, J., Gutzmer, R., Hassel, J., Hauschild, A., Hohenberger, P., Hübner, J., Kaatz, M., Kleeberg, U. R., Kölbl, O., Kortmann, R.-D., Krause-Bergmann, A., Kurschat, P., Leiter, U., Link, H., Loquai, C., Löser, C., Mackensen, A., Meier, F., Mohr, P., Möhrle, M., Nashan, D., Reske, S., Rose, C., Sander, C., Satzger, I., Schiller, M., Schlemmer, H.-P., Strittmatter, G., Sunderkötter, C., Swoboda, L., Trefzer, U., Voltz, R., Vordermark, D., Weichenthal, M., Werner, A., Wesselmann, S., Weyergraf, A. J., Wick, W., Garbe, C. and Schadendorf, D. (2013), Malignant Melanoma S3-Guideline "Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma". *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 11: 1–116. doi: 10.1111/ddg.12113_suppl German Dermatologic Society (DDG); Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) 2013
9. ESMO 2008 Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Dummer R, Hauschild A, Jost I.; *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii86–ii88, 2008 clinical recommendations doi:10.1093/annonc/mdn100
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. ESMO 2009 Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up Dummer, A. Hauschild & G. Pentheroudakis *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv129–iv131, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp152
12. ESMO 2012 Dummer RI, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii86-91.
13. Krzemieniecki K, Zygulska AL. Treosulfan w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i przerzutowego czerniaka skóry oraz galki ocznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 3, 127–131.
14. 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.
15. Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan in human lung carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1996; 37: 211–221. .
16. Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan against human breast carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1992; 31: 103–110.
17. Kopf-Maier P. The alkylator treosulfan shows activity towards human renal-cell carcinoma in vitro and in vivo. *In Vivo* 1998; 12: 275–288.
18. Fichtner I., Becker M., Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfanu in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 801–807.
19. 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 bryostatin-l. *Exp. Hematol*. 2004; 32: 76–86.

20. 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.
21. Charakterystyka produktu leczniczego treosulfan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: <http://tinyurl.com/p45otjz> . dostęp: 03 .03.2014 r.
22. Charakterystyka produktu leczniczego treosulfan, kapsułki: <http://tinyurl.com/pygpm2y> . dostęp: 03 .03.2014 r.
23. Garbe C. et al. *Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012*
24. Niemcy 2008 Garbe C1, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R, Hauschild A. - Short German guidelines: Malignant melanoma *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 May;6 Suppl 1:S9-S14. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06711.x. German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008.
25. UK Thames Valley Chemiotherapy regiments Skin, 2013.
26. UK North West London Cancer Network 2012.
27. *European Dermatology Forum 2012 Update of the Guideline on the Diagnosis and Treatment of Melanoma Developed by the Guideline Subcommittee “Melanoma” of the European Dermatology Forum Guideline-CM-09-2012-V8 Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012* Claus Garbea, Ketty Perisb, Axel Hauschildc, Philippe Saiagd, Mark Middletone, Alan Spatzf, Jean-Jacques Grobg, Josep Malvehyh, Julia Newton-Bishopi, Alexander Stratigosj, Hubert Pehambergerk, Alexander M. Eggermontl, *European Journal of Cancer* Volume 48, Issue 15, October 2012, Pages 2375–2390
28. *NCCN 2014 Clinical Practice Guidelines in oncology Melanoma version 4.2014*
29. *National Cancer Institute at the National Institutes of Health Melanoma Treatment (PDQ®)*
30. PTOK 2013red Rutkowski P, Wysocki P Czerniaki skóry, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
31. *The Royal Australian College of General Practitioners RACGP (AFP) 2012 Melanoma, A management guide for GPs* Thomson JF, Scolyer RA, Kefford RF Reprinted from *Australian Family Physician* Vol. 41, No. 7, July 2012
32. *Saskatchewan Cancer Agency 2012 Provincial Melanoma Treatment Guidelines Approved at the Provincial Melanoma Guideline Meeting September 7, 2012*
33. Raport AOTM-BP-4351-1/2014
34. Raport AOTM AOTM-OT-431-27/2011