



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

**Mustophoran (fotemustyna)**  
**proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia**  
**roztworu do wstrzyknień 208 mg**  
**we wskazaniu: czerniak złośliwy**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-32/2013

Warszawa, 7 października 2013 r.

---

**Zastosowane skróty:**

**AANS** – American Association of Neurological Surgeons

**AE** – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

**AFP** – Australian Family Physician

**AHRQ** – Agency For Healthcare Research And Quality

**AHS** – Alberta Health Services

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ATC** - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

**b/d** – brak danych

**BAD** – British Association Of Dermatologists

**BCNU** – karmustyna

**BEW** – bewacyzumab

**BSC** – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CIS** – cisplatyna

**CMKP** – Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego W Warszawie

**CR** – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

**CRR** – ang. *celebral response rate* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie przerzutów do mózgu

**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

**DDG** – Deutsche Dermatologische Gesellschaft (German Society Of Dermatology)

**DNA** - ang. *deoxyribonucleic acid* – Kwas deoksyrybonukleinowy

**DTIC** – dakarbazyna

**EDF** – European Dermatology Forum

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

**ESMO** – European Society For Medical Oncology

**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**FM** – fotemustyna

**GCS** – German Cancer Society

**HAS** – Haute Autorité De Santé

**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie

**IFN** – interferon

**IL-2** – interleukina 2

**IR** – ang. *irradiation* – radioterapia

**KK** – Konsultant Krajowy w Chirurgii Onkologicznej

**MDR** – ang. *median duration of response* – mediana czasu odpowiedzi

**msc** – miesiąc

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n/d** – nie dotyczy

**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network

**NCI** – National Cancer Institute

**ne** – ang. *not established* – nie wyznaczono

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NNH** – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

**NZGG** – New Zealand Guidelines Group

**OR** – ang. *odds ratio* – iloraz szans

**ORR** – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

**OS** – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

**OUN** – Ośrodkowy Układ Nerwowy

**PBS** – Pharmaceutical Benefits Scheme

**pc** – powierzchnia ciała

**PFS** – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

**pop ITT** – ang. *intention to treat* – populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**PR** – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**QoL** – ang. *quality of life* - jakość życia

**RCT** – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

**RD** – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

**RNA** - ang. *ribonucleic acid* – kwas rybonukleinowy

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**SAKK** – Swiss Group for Clinical Cancer Research

**SE** – ang. *standard error* – błąd standardowy

**TM** – tamoksifen

**TMZ** – temozolomid

**TTP** – ang. *time to progression* - czas do progresji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**WHO** – ang. *World Health Organization*

**WIN** – windezyna

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Problem zdrowotny .....	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	9
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	9
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	9
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	9
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	12
2.3.1.	Interwencje .....	12
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	12
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek .....	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	13
2.3.2.	Komparatory .....	15
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	16
3.	Opinie ekspertów .....	18
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	19
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	19
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	27
4.3.	Podsumowanie rekomendacji .....	27
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	29
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	29
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	30
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	32
6.1.	Analiza kliniczna .....	32
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	32
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	32
6.1.2.1.	Opracowania wtórne .....	32
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	35
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo .....	39
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	43
7.	Podsumowanie .....	44
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	44
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	44
8.	Piśmiennictwo .....	47

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2013-08-09  
Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 wraz z rozszerzeniami

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

---

*Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)*

Nie dotyczy

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

Nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Mustophoran (fotemustyna), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg

---

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

Czerniak złośliwy skóry

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Les Laboratoires SERVIER, Francja

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1. Dacarbazin Teva (dakarbazyna) – Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska
2. Detimedac (dakarbazyna) – Medac Gesellschaft Fur Klinische Specialpraparate Mbh, Niemcy
3. Yervoy (ipilimumab) – Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania
4. Zelboraf (wemurafenib) – Roche Registration Ltd, Wielka Brytania.

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Mustophoran (fotemustyna) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg, we wskazaniu: czerniak złośliwy.

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Dodatkowe informacje:** w korespondencji z dnia 9 sierpnia 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna we wskazaniu czerniak złośliwy, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

**ICD-10:** Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

#### **C43 Czerniak złośliwy skóry, nie określony**

- C43.0 Czerniak złośliwy wargi
- C43.1 Czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka
- C43.2 Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego
- C43.3 Czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy
- C43.4 Czerniak złośliwy skóry owłosionej 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 wyżej określone granice
- C43.9 Czerniak złośliwy skóry, nie określony

Źródło: [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70) (data dostępu 30.08.2013 r.)

#### **Definicja**

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów — komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczówce 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.

Źródła: Balcerska 2011

#### **Epidemiologia**

U dorosłych zachorowalność na czerniaka stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory, a jej częstość wzrasta z każdym rokiem średnio o 7–8%. Mediana wieku zachorowania u obu płci wynosi około 50 lat. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na ten nowotwór wynosi około 6/100 tys., co odpowiada około 2400 zachorowaniom rocznie (mężczyźni — ok. 1100, kobiety — ok. 1300). Dane epidemiologiczne wykazują na wysoką dynamikę wzrostu liczby zachorowań w ostatnich latach (niemal 3-

krotny wzrost w latach 1982–2002). Według danych Centrum Onkologii w Warszawie w roku 2008 zarejestrowano ponad 2200 nowych przypadków czerniaka skóry, natomiast w roku 2009 liczba nowych przypadków przekroczyła 2500, co oznacza wzrost zachorowań o ponad 13% w ciągu roku.

Jednocześnie obserwuje się zmniejszanie wskaźników umieralności z powodu czerniaka skóry, co wiąże się z większą świadomością społeczeństwa, wcześniejszym rozpoznaniem i udoskonalaniem technik operacyjnych. Rocznie z powodu czerniaka umiera w Polsce ok. 1100–1200 osób.

Wg opinii eksperta medycznego w chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry znajduje się we wczesnym stadium rozwoju, które charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem nawrotu. U ok. 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 występują przerzuty odległe.

Źródła: Balcerska 2011, Raport AOTM 054, Rutkowski 2013

### **Etiologia i patogenez**

Do czynników ryzyka zachorowania na czerniaka skóry zalicza się:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne;
- mała zawartość barwnika w skórze;
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania);
- znamiona melanocytowe i plamy barwnikowe;
- skóra pergaminowa (ang. *xeroderma pigmentosum*);
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości.

Źródła: W. Ruka

### **Klasyfikacja**

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.

Źródła: W. Ruka

### **Obraz kliniczny**

Cechy kliniczne czerniaka skóry różnią się dla postaci wczesnych i zaawansowanych miejscowo:

a) wczesne: płaskie, niesymetryczne z nieregularnymi i poszarpanymi granicami ze zdrową skórą, wielobarwne (pola ciemnobrązowe oraz ciemnognatowe i miejscami jasnoróżowe), o najdłuższym wymiarze 7-12 mm, bez wycieków z powierzchni zmiany.

b) zaawansowane miejscowo: wypukłone ponad poziom skóry w całości lub swojej części (najczęściej w postaci niesymetrycznej brodawki lub kalafiorowatego guzka), w części przypadków owrzodzenia z wydzieliną surowiczo-krwistą na powierzchni i z cechami aktywności biologicznej (zmiany kształtu, barwy i wielkości oraz podkrwawiania z powierzchni).

W przypadku przerzutów do mózgu wyróżnia się niespecyficzne oraz specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe. Niespecyficzne objawy podmiotowe obejmują bóle głowy występujące u około połowy chorych, oraz nudności i wymioty wtórne do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego jest obecnie obserwowany u <10% chorych, nawet jeśli występują cechy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Lateralne objawy przedmiotowe, takie jak porażenie połowicze, afazja i ubytki pola widzenia występują u około 50% chorych z pierwotnymi i przerzutowymi guzami mózgu. Drgawki są często występującym objawem pojawiającym się u 50% chorych z przerzutami czerniaka, co może wynikać z krwotocznego charakteru tego typu zmian. Drgawki mogą mieć charakter uogólniony, częściowy lub ogniskowy. U około 75% chorych z przerzutami do mózgu i w prawie połowie przypadków gwałtownych występuje upośledzenie poziomu świadomości lub zaburzenia funkcji poznawczych. U niektórych chorych z licznymi, obustronnymi przerzutami do mózgu jedynym objawem mogą być zaburzenia czucia.

Źródła: DeAngelis, W. Ruka



## Diagnostyka

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.

Źródła: Raport AOTM 054

## Leczenie i cele leczenia

W przypadku rozlanego czerniaka złośliwego zaleca się resekcję ognisk przerzutowych, zwłaszcza gdy są operacyjne, ograniczone do jednego narządu i wystąpiły w okresie dłuższym niż rok od leczenia radykalnego.

Jako opcja leczenia wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja luz infuzja) oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowanie tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują dakarbazynę (DTIC) w monoterapii lub w schematach.

W wybranych grupach chorych stosuje się chemioterapię paliatywną: z użyciem samej dakarbazyny lub z zastosowaniem programów wielolekowych zawierających dakarbazynę np. program CVD– dakarbazyna z cisplatyną i winblastyną lub program Dartmouth – dakarbazyna z karmustyną, cisplatyną i tamoksifenem. Wskazane jest podanie 2–3 kursów chemioterapii zakończonych oceną odpowiedzi i kontynuacją w razie uzyskania obiektywnej odpowiedzi.

Źródła: Balcerska 2011, CMKP 2011, BAD 2010

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nieleczony czerniak skóry prowadzi do rozwoju przewlekłej choroby oraz cierpienia.

Źródło: stanowisko [REDACTED]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Fotemustyna jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu rozlanego złośliwego czerniaka z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu. Lek wydłuża czas do wystąpienia przerzutów do mózgu, a przy przerzutach czerniaka do mózgu leczonych radioterapią wydłuża czas do progresji w obrębie OUN (Ośrodkowy Układ Nerwowy), bez wpływu na kontrolę ogólnej choroby ani przeżycia całkowite chorych.

Źródło: ChPL Mustophoran, stanowisko [REDACTED]

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowisko eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem C43 z rozszerzeniami.

Zgodnie z wynikami przeglądu rekomendacji wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, że podstawową opcją leczenia w początkowym stadium choroby jest chirurgiczne usunięcie czerniaka i jego przerzutów. Jako leczenie wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy

leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja luz infuzja) oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie **ipilimumabu** lub **wemurafenibu** (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowana tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują **DTIC** – dakarbazynę (CMKP 2011, BAD 2010) w monoterapii lub w schematach. Wśród innych leków stosowanych w rozsiałym nieoperacyjnym czerniaku wymieniane są najczęściej: **temozolomid**, **imatynib** (w przypadku mutacji c-KIT), **taksany**, **fotemustyna**, pochodne platyny, inne cytokiny (**IFN** – interferon, **IL-2** – interleukina 2.), **treosulfan**, **gemcytabina** (w przypadku zaawansowanego czerniaka tęczęwki i jego przerzutów).

Polskie rekomendacje kliniczne (PUO 2011, CMKP 2011, oraz zalecenia Konsultanta Krajowego z 2013/2011 r.) wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsiałym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie **ipilimumab** oraz **dakarbazynę**.

W rekomendacjach wymieniane są schematy wielolekowe, stosowane z lub bez IL-2 lub interferonem alfa, takie jak: **DVC**: dakarbazyna, windezyzna, cisplatyna, **DBC**: dakarbazyna, karmustyna, cisplatyna, **BHD**: karmustyna, hydroksymocznik, dakarbazyna, **BOLD**: bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dakarbazyna, **CarboTax**: karboplatyna, paklitaksel, **GemTreo**: gemcytabina, treosulfan.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Zgodnie ze stanowiskiem przesłanym [redacted] w Polsce w przedmiotowym wskazaniu stosowane są następujące leki lub schematy lekowe:

- wemurafenib
- schemat BOLD (bleomycyna, dakarbazyna, lomustyna, winkrystyna)
- schemat CVD (cisplatyna, dakarbazyna, winblastyna)
- paklitaksel z karboplatyną.

Szczegółowy opis stanowiska zamieszczono w rozdziale 3. Opinie ekspertów.

Leki wykazane przez NFZ jako zrefundowane w 2013 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C43 z rozszerzeniami w ramach chemioterapii standardowej to: bleomycyna, cisplatyna, dakarbazyna, paklitaksel, winblastyna, winkrystyna (dane do kwietnia 2013 r.), przy czym udział innych leków za wyjątkiem dakarbazyny należy uznać za bardzo niewielki. W ramach chemioterapii niestandardowej w 2013 roku NFZ finansował fotemustynę, ipilimumab i wemurafenib (dane do sierpnia 2013 r.).

Szczegółowe dane dotyczące finansowania świadczeń zamieszczono w rozdziale 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są **dakarbazyna, wemurafenib i ipilimumab**. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 1. Charakterystyka komparatorów

	Dacarbazin Teva (dakarbazyna)	Zelboraf (wemurafenib)	Yervoy (ipilimumab)
<b>Kod ATC</b>	L01AX04	L01XE15	L01XC11
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki alkilujące	Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Dawka DDD</b>	Brak ze względu na indywidualne dawkowanie.		
<b>Substancja chemiczna</b>	Dakarbazyna	Wemurafenib	Ipilimumab całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-CTLA-4 (IgG1κ)
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji	Tabletki powlekane	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

	<b>Dacarbazin Teva (dakarbazyne)</b>	<b>Zelboraf (wemurafenib)</b>	<b>Yervoy (ipilimumab)</b>
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Czerniak złośliwy przerzutowy;</li> <li>– zaawansowana ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina);</li> <li>– zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (z wyjątkiem mięsaka Kaposiego) u osób dorosłych.</li> </ul>	Monoterapia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni
<b>Dawkowanie w czerniaku złośliwym</b>	<p>Monoterapia: wstrzyknięcie iv. 200-250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych.</p> <p>Alternatywnie można podawać DTIC w krótkiej infuzji iv. trwającej 15 - 30 minut.</p> <p>Można również podać DTIC w dawce 850 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę 1. dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji iv.</p>	Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg).	Zalecany schemat indukcji produktem Yervoy to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie,
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu</b>	Polska: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.1999 r.	EMA: 17 lutego 2012	EMA: 13 lipca 2011
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce</b>	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.1999 r.		
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	<p>DTIC to związek wpływający na podział komórek u pacjentów ze stwierdzonym czerniakiem złośliwym. Uważa się, że DTIC jest u ludzi czynnikiem alkilującym. Zaburza syntezę DNA, RNA i białek, jednak jej działanie cytotoksyczne nie jest swoiste dla żadnej fazy cyklu komórkowego.</p> <p>DTIC wykazuje największą skuteczność w hamowaniu syntezy RNA. DTIC powoli zabija komórki i u ludzi nie wykazuje działania immunosupresyjnego.</p>	<p>Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach.</p> <p>Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.</p>	<p>Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T.</p>
<b>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>– ciąża i okres laktacji;</li> </ul>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

	<b>Dacarbazin Teva (dakarbazyne)</b>	<b>Zelboraf (wemurafenib)</b>	<b>Yervoy (ipilimumab)</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>– ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek;</li><li>– jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, z fenytoiną stosowaną w profilaktyce oraz z żywymi atenuowanymi.</li></ul>		

Źródło: ChPL\_Dacarbazin Teva, ChPL\_Zelboraf, ChPL\_Yervoy

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku wynosi od 500 do 800. Około 1 000 chorych na rozlane czerniaki umiera rocznie w Polsce, w związku z czym większość tych pacjentów potencjalnie kwalifikowałaby się do leczenia chemioterapią np. z zastosowaniem fotemustyny, a inną formą terapii (w tym BSC ang. *best supportive care*) objęta zostałaby pozostała grupa chorych.

Źródło: stanowisko XXXXXXXXXX

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną fotemustynę – Mustophoran (nr pozwolenia PL: 4801) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg 1 fiol. a 10 ml EAN: 5909990480111. Produkt ten zarejestrowany jest w procedurze narodowej (brak rejestracji centralnej w Europie).

#### **Mustophoran (fotemustyna):**

- Kod ATC: L 01 AD 05
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe, alkilujące, pochodne nitrozomocznika
- Dawka DDD: b/d
- Substancja chemiczna: fotemustyna (fotemustinum)
- Postać farmaceutyczna: proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
- Dawkowanie:
  - Monochemioterapia:
    - Leczenie początkowe: 3 kolejne dawki z przerwami tygodniowymi, po czym należy zachować przerwę trwającą od 4 do 5 tygodni.
    - Leczenia podtrzymujące: 1 dawka co 3 tygodnie. Zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg/m<sup>2</sup> pc.
  - Chemioterapia wielolekowa: 2 kolejne dawki (100 mg/m<sup>2</sup> pc.) z przerwami tygodniowymi. Po 4-5 tygodniach kontynuacja leczenia wg schematu obowiązującego dla monoterapii.
  - Leczenie skojarzone z dakarbazyną: podczas jednoczesnego stosowania fotemustyny z dużymi dawkami dakarbazyne tego samego dnia, obserwowano rzadkie przypadki toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Należy unikać jednoczesnego podania tych dwóch środków. Leki te należy kojarzyć według następującego zalecanego schematu:

- Początkowe leczenie: fotemustyna 100 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniu 1. i 8.; dakarbazyna 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniach 15., 16., 17. i 18.
  - okres pięcioletniowej przerwy, następnie Leczenie podtrzymujące: co 3 tygodnie: fotemustyna 100 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniu 1.; dakarbazyna 250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniach 2., 3., 4. i 5.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków) we wnioskowanym wskazaniu: brak rejestracji w procedurze centralnej.
  - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 02.03.2000 r.
  - Informacje dotyczące mechanizmu działania: Fotemustyna jest cytostatycznym, antymitotycznym, przeciwnowotworowym lekiem z grupą nitrozomocznikową, o właściwościach alkilujących i powodującym karbamoilowanie. Posiada szeroki zakres działania przeciwnowotworowego. W strukturze chemicznej fotemustyny wyróżnia się bioizoster alaniny (kwas amino-1-etylofosforowy), który umożliwia przenikanie przez barierę krew-mózg.
  - Przeciwwskazania i ostrzeżenia: ciąża i karmienie piersią, nadwrażliwość na fotemustynę lub na pochodne nitrozomocznika, lub którykolwiek składnik produktu; ciężkie zaburzenie czynności szpiku, stosowanie w skojarzeniu ze szczepionką przeciw żółtej gorączce. Zaleca się nie podawać fotemustyny chorym otrzymującym inne chemioterapeutyki w ciągu poprzedzających 4 tygodni (lub 6 tygodni w przypadku stosowania pochodnych nitrozomocznika). Fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej 100 000/mm<sup>3</sup> oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm<sup>3</sup>. Przed każdym nowym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych. Należy zachować 8-tygodniowy odstęp pomiędzy rozpoczęciem leczenia początkowego a wprowadzeniem leczenia podtrzymującego. Pomiedzy dwoma cyklami leczenia podtrzymującego należy zachować 3-tygodniowy odstęp czasowy. Leczenie podtrzymujące można rozpatrywać tylko wtedy, kiedy liczba płytek krwi i (lub) granulocytów jest odpowiednia i wynosi minimalnie 100 000 płytek krwi/mm<sup>3</sup> oraz 2 000 granulocytów/mm<sup>3</sup>. Zaleca się kontrolę czynności wątroby w czasie i po rozpoczęciu leczenia początkowego.

Źródło: WHO DDD, ChPL Mustophoran,

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mustophoran fotemustyna wskazana jest w rozsiałym czerniaku złośliwym z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu.

Źródło: ChPL Mustophoran

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Fotemustyna stosowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami (czerniak złośliwy).

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mustophoran fotemustyna wskazana jest w rozsiałym czerniaku złośliwym z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu.

Źródło: ChPL Mustophoran

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Mustophoran został dopuszczony do obrotu w Polsce 2.03.2000 r. (pozwolenie nr 4801). Ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 06.05.2010 r.

---

Pismem z dnia 3 marca 2011 r. znak MZ-PLA-460-8365-393/GB/11 MZ zlecił wydanie rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny we wskazaniu leczenie czerniaka złośliwego. Z uwagi na niewielką kwotę przeznaczoną na finansowanie produktu Mustophoran w ramach chemioterapii niestandardowej oraz znaczną ilość tematów nad którymi pracowała Agencja, w dniu 6.09.2011 r. pismem znak MZ-PLA-460-12508-2/GB/11 MZ wycofał wcześniejsze zlecenie dla wnioskowanego leku.

Fotemustyna we wskazaniu czerniak złośliwy nie stanowiła zatem tematu prac Agencji.

Źródło: ChPL Mustophoran, korespondencja MZ

### 2.3.2. Komparatory

Tabela 2. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: czerniak złośliwy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<p>Monoterapia: Wemurafenib u chorych na czerniaki BRAF+ lub dakarbazyna w BRAF-. Podawane do progresji (mediana dla wemurafenibu 6-7 miesięcy; dla dakarbazyny 3 miesiące).</p> <p>Schematy wielolekowe:</p> <p>BOLD (bleomycyna, dakarbazyna, lomustyna, winkrystyna) co 7 dni podawane do progresji choroby (mediana 4 miesiące)</p> <p>CVD (cisplatyna, dakarbazyna i winblastyna) co 21 dni podawane do progresji choroby (mediana 4 miesiące)</p> <p>Paklitaksel plus karboplatyna co 3 tygodnie podawane do progresji choroby (mediana 4 miesiące).</p> <p>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 terapeutyczne 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 wemurafen b wykazujący odsetki odpowiedzi na poziomie 50% z poprawą przeżyć wolnych od progresji. Niedostępny jest ipilimumab zarejestrowany do leczenia przynajmniej w II linii. W wybranych przypadkach zastosowaniu znajduje zastosowanie radioterapia i chirurgia. W Polsce z powodu rozszarowanego 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.</p> <p>Najczęściej stosowane w Polsce schematy z fotemustyną w czerniaku złośliwym:</p> <p>Monoterapia: fotemustyna co tydzień przez pierwsze 3 dawki, następnie co 3 tyg. do progresji choroby (mediana &lt;3 miesięcy).</p> <p>Schemat wielolekowy: fotemustyna plus dakarbazyna do progresji choroby (mediana &lt;3 miesięcy).</p>	<p>Nie ma wskazań do zastępowania dotychczas stosowanych schematów leczniczych fotemustyną.</p>	<p>Monoterapia dakarbazyną lub schematy wielolekowe oparte na dakarbazynie lub paklitakselu.</p>	<p>Wemurafenib u chorych na czerniaki BRAF+, chemioterapia lub ipilimumab w leczeniu II linii, zwłaszcza BRAF-.</p>	<p>Wemurafen b u chorych na czerniaki BRAF+, ipilimumab w leczeniu II linii, zwłaszcza BRAF-.</p>

Źródło: stanowisko eksperta [REDAKTOWANE]

### 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

W przedmiotowym wskazaniu – leczenie chorych z czerniakiem złośliwym oceniano dotychczas w Agencji substancje ipilimumab oraz wemurafenib. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 16/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</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><u>Zalecenia:</u> RP uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> 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><u>Uzasadnienie:</u> 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><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> 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><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady 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”. Wyniki analizy 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. 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 ryzyko występowania działań niepożądanych. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie minimalizują powikłania zagrażające życiu. Docelowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pacjentów w stadium zaawansowanym czerniaka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50 i 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 41/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> 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 5 322 zł/opakowanie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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. 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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> 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 podkreśliła potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ipilimumabem do poziomu progu 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 (ang. <i>risk sharing schemes</i>) umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za wskazane objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie zaawansowanego czerniaka” z uwagi na jego niezaprzeczalną wartość medyczną: znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 10,1 miesiąca wobec mediany 6,4 miesiąca), znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi ogółem (10,9% wobec 3,5%-), znamienne zwiększenie wskaźnika kontroli choroby (28,5% wobec 11,0%). Jednakże równocześnie</p>



Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>urzędowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia 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>po zastosowaniu ipilimumabu odnotowuje się częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikają głównie z nadmiernej aktywności immunologicznej.</p> <p>Prezes Agencji pragnie podkreślić, że wystąpienie podczas wnioskowanej terapii wymienionych w projekcie programu działań niepożądanych (patrz niżej) jest podstawą do trwałego przerwania leczenia ipilimumabem.</p> <p>Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów leczenia ipilimumabem do poziomu progu opłacalności kosztowej, poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>) umożliwiających osiągnięcie wymaganego progu opłacalności.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2012 z dnia 26 listopada 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada uznaje <b>za zasadne finansowanie leku Zelboraf</b> (wemurafenib) w I i II linii leczenia w ramach programu lekowego "Leczenie chorych na czerniaki" w treści dołączonej do wniosku, pod warunkiem uzyskania kosztów leczenia tym lekiem na poziomie obecnie finansowanych w programach lekowych innowacyjnych terapii onkologicznych. Rada nie akceptuje dołączonego RSS uznając go za niewystarczający.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla dobrze wyselekcjonowanej i opisanej grupy chorych z zaawansowanym lub rozsianym czerniakiem, dla której w badaniach klinicznych udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie należy zauważyć, że brak badań jakości życia u chorych leczonych wnioskowaną technologią lekową powoduje, że wyliczenia wskaźników QALY mogą być obciążone dużym błędem. Dlatego też warunkiem wejścia wnioskowanej technologii do finansowania powinno być uzyskanie w drodze negocjacji kosztu wnioskowanej terapii na poziomie obecnie finansowanych ze środków publicznych innowacyjnych terapii onkologicznych.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii wemurafen bem i zbliżenia ich do poziomu progu opłacalności kosztowej zgodnego 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 lub zastosowanie mechanizmów podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za zasadne finansowanie leku Ze boraf (wemurafenib) w ramach programu lekowego "WEMURAFENIB" w uzgodnionej treści, w odrębnej grupie limitowej.</p> <p>Opiniowana technologia jest opcją terapeutyczną dla precyzyjnie opisanej populacji docelowej pacjentów chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że podanie wemurafenibu w I linii leczenia (u pacjentów wcześniej nieleczonych) w porównaniu do terapii dakarbazyną, powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia oraz istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie pacjentów. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy.</p> <p>Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku dowodów naukowych, wemurafen b będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka.</p> <p>Prezes podziela opinię Konsultanta Krajowego, że przy uwzględnieniu obecnego stanu wiedzy, mocniejszych dowodów odnoszących się do terapii czerniaka w II linii dostarczają publikacje dotyczące ipilimumabu.</p> <p>Zdaniem Prezesa, efektywność kosztowa obu leków (ipilimumabu i wemurafen bu) powinna być na zbliżonym poziomie.</p>

Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=603>

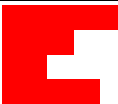
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2012/zlecenie-054-2012>


<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2012/zlecenie-083-2012>

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do siedmiu ekspertów. Sześciu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania fotemustyny we wskazaniu: czerniak złośliwy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lek (nowej generacji pochodna nitrozomocznika o lipofilnych właściwościach umożliwiających penetrację do OUN) wykazał aktywność (odpowiedzi na poziomie 15%) w leczeniu zaawansowanego czerniaka, wydłużał czas do wystąpienia przerzutów do mózgu w porównaniu z dakarbazyną (22,7 miesiąca versus 7,2 miesiąca).</li> <li>2. Fotemustyna przy przerzutach czerniaka do mózgu leczonych radioterapią wydłużała czas do progresji w obrębie OUN bez wpływu na kontrolę ogólną choroby ani przeżycia całkowite.</li> <li>3. Wykazano również pewną aktywność fotemustyny w przerzutowym czerniaku gałki ocznej (zarówno dożylnie, jak i dotętniczo).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Żadne z dostępnych badań klinicznych nie wykazuje poprawy przeżyć u chorych na zaawansowanego czerniaka (zarówno skóry, jak i gałki ocznej), odsetki odpowiedzi ogółem są niskie, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji nie przekracza 3 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowite 8 miesięcy (czyli znacznie krócej niż nowe terapie wprowadzone do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka).</li> <li>2. W przeprowadzonych badaniach klinicznych mediana przeżycia całkowitego przy stosowaniu fotemustyny w monoterapii (7,3 miesiąca), jak i w leczeniu skojarzonym z dakarbazyną (mediana 7,9 miesiąca) nie była lepsza niż przy zastosowaniu dakarbazyny z monoterapii lub w skojarzeniu z interferonem alfa, a są to wyniki znacznie gorsze niż np. dla wemurafenbu, ipilimumabu czy dabrafenu.</li> <li>3. Fotemustyna nie jest rekomendowana jako lek z wyboru w leczeniu przerzutowych czerniaków ani do leczenia uzupełniającego wg zaleceń polskich (PTOK), jak również w zaleceniach ESMO lekiem referencyjnym jest dakarbazyna (przy braku wskazań do wemurafenibu lub ipilimumabu).</li> </ol>	<p>Na podstawie dostępnych <b>nie ma wskazań do finansowania leczenia fotemustyną chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych</b>. Pomimo, że jest to lek, który wykazuje aktywność w leczeniu przerzutowych czerniaków skóry, również z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, jak i w przerzutowych czerniakach gałki ocznej (większy odsetek odpowiedzi niż dakarbazyna), to odsetki odpowiedzi ogółem są niewiele, z jedynie pojedynczymi całkowitymi remisjami choroby, a długość trwania odpowiedzi krótkotrwała. Nie ma dowodów na przedłużenie przeżyć chorych przy stosowaniu fotemustyny. Obecnie dostępne są leki nowej generacji w leczeniu zaawansowanych czerniaków o udowodnionej poprawie przeżyć i znacznym odsetku korzyści klinicznych z leczenia, które wymagają finansowania ze środków publicznych (inhibitory BRAF, przeciwciała anti-CTLA4, a w przyszłości anti-PD1).</p>

Źródło: stanowisko eksperta 

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 10.09.2013 r., użyte słowa kluczowe: *guideline, recommendation, fotemustine, fotemustin; fotemustina; fotemustinum, mustophoran, malignant melanoma, czerniak złośliwy, metastatic melanoma*) zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 14 dokumentów odnoszących się do leczenia zaawansowanego stadium czerniaka bez lub z obecnymi przerzutami do mózgu.

Zgodnie z wynikami przeglądu wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, że podstawową opcją leczenia w początkowym stadium choroby jest chirurgiczne usunięcie czerniaka. Leczenie operacyjne, jeśli możliwe, jest rekomendowane również w przypadku przerzutów czerniaka. W początkowych stadiach choroby wymieniana jest też radioterapia, szczególnie jako uzupełniająca radioterapia pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja luz infuzja), oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie **ipilimumabu** lub **wemurafenibu** (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowanie tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują **DTIC** (CMKP 2011, BAD 2010) w monoterapii lub w schematach. Wśród innych leków stosowanych w rozsiałym nieoperacyjnym czerniaku wymieniane są najczęściej: **temozolomid, imatynib** (w przypadku mutacji c-KIT), **taksany, fotemustyna**, pochodne platyny, inne cytokiny (**IFN, IL-2**), **treosulfan, gemcytabina** (w przypadku zaawansowanego czerniaka tęczówki i jego przerzutów).

Polskie rekomendacje kliniczne (PUO 2011, CMKP 2011, oraz zalecenia Konsultanta Krajowego z 2013/2011 r.) wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsianym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie **ipilimumab** oraz **dakarbazynę**.

Wymieniane w rekomendacjach schematy wielolekowe, stosowane z lub bez IL-2 lub interferonem alfa, to:

**DVC:** dakarbazyna, windezyna, cisplatyna

**DBC:** dakarbazyna, karmustyna, cisplatyna

**BHD:** karmustyna, hydroksymocznik, dakarbazyna

**BOLD:** bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dakarbazyna

**CarboTax:** karboplatyna, paklitaksel

**GemTreo:** gemcytabina, treosulfan.

W jednej z odnalezionych rekomendacji wydanej przez SAKK w 2011 w Szwajcarii nie zalecano stosowania biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub interferonu- $\alpha$  z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną z względu na wyższą toksyczność tej metody leczenia oraz brak poprawy przeżycia całkowitego chorych względem samej monoterapii.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia czerniaka

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
USA	<p><b>NCCN* 2013</b> (2014- dokument w trakcie zatwierdzenia) Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p><u>Stadium początkowe</u> Leczenie operacyjne jest podstawową metodą leczenia czerniaka w początkowym stadium. Zdarza się jednak, że lokalizacja schorzenia lub współistniejące schorzenia uniemożliwiają zastosowanie tej metody. Alternatywą w takich sytuacjach jest miejscowo zastosowany imikwimod. Dla pacjentów z czerniakiem w stadium IA (1,0 mm lub mniej), zalecane jest wycięcie chirurgiczne z marginesem 1,0 cm. Szerokie wycięcie z 1-2 cm marginesem jest zalecane dla pacjentów z czerniakiem mierzącym 1,01-2,0 mm grubości (kategoria 1). Dla czerniaka mierzącego ponad 2,0 mm grubości zalecane jest wycięcie o szerokości 2,0 cm. Większość pacjentów w początkowych stadiach czerniaka jest poddanych samodzielnemu leczeniu operacyjnemu. Jednakże pacjenci ze zmianami dysplastycznymi należą do grupy wysokiego ryzyka i powinna być u nich rozważona dodatkowa radioterapia pooperacyjna.</p> <p><u>Stadium zaawansowane, resekcyjne</u> Dla pacjentów w tym stadium leczenie wspomagające zakłada badania kliniczne (preferowane), obserwację i interferon alfa. Pegylowany interferon alfa jest alternatywą dla wysokich dawek interferonu w stadium III po resekcji, natomiast nie może być użyty w stadium III z występującymi przerzutami <i>in-transit</i>. Dla pacjentów w stadium III z przerzutami do węzła wartowniczego jako standardowe leczenie zaleca się limfadenektomię.</p> <p><u>Stadium zaawansowane, nieresekcyjne</u> Preferowaną opcją jest leczenie w ramach badań klinicznych. Jeśli pacjent ma ograniczoną ilość przerzutów <i>in-transit</i>, szczególnie skórnych, które nie nadają się do operacji, można zastosować miejscowe wstrzyknięcia szczepionki BCG (Bacillus Calmette-Guérin) lub interferonu alfa oraz miejscowo imikwimod (2B). Ablacja laserowa lub radioterapia mogą być zastosowane w określonych grupach pacjentów (2B). U pacjentów z licznymi, regionalnymi przerzutami <i>in-transit</i>, możliwą opcją jest regionalna chemioterapia za pomocą hipertermicznej perfuzji lub infuzji. Kolejną alternatywą jest terapia systemowa (patrz stadium z przerzutami), szczególnie w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego/regionalnego.</p> <p><u>Stadium z przerzutami</u> Leczenie stadium z przerzutami jest zależne od tego czy czerniak jest operacyjny czy nieoperacyjny. Leczenie operacyjne, jeśli możliwe, jest rekomendowane w przypadku choroby nierozległej. Alternatywnie nierozległa choroba może być leczona terapią systemową, najlepiej w ramach badań klinicznych, lub paliatywnie. Preferowanymi opcjami leczenia systemowego są: <b>ipilimumab</b> (1), <b>wemurafenib</b> u pacjentów z mutacją BRAF (1), leczenie w ramach badań klinicznych oraz <b>interleukina-2 (IL-2)</b> w wysokich dawkach. Wysokie dawki interleukiny-2 nie powinny być stosowane u pacjentów z niewydolnością narządów, w złym stanie ogólnym lub z aktywnymi przerzutami do mózgu. U pacjentów z niewielkimi przerzutami do mózgu i bez znaczących obrzęków w okolicach guza, leczenie IL-2 może być rozważone. Do pozostałych opcji terapeutycznych należą: <b>dakarbazyne</b>, <b>temozolomid</b>, <b>imatynib</b> w przypadku mutacji c-KIT, <b>chemioterapia/biochemioterapia</b> na bazie <b>dakarbazyne</b> lub <b>temozolomidu</b> w połączeniu z <b>cisplatyną</b> i <b>winblastyną</b> (z lub bez IL-2) lub <b>interferonem alfa</b> (2B), <b>paklitaksel</b> lub <b>paklitaksel/karboblatyna</b> (2B).</p>	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
Polska	<p><b>Konsultant Krajowy, 2013/2011</b> Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p>W przypadku histologicznego rozpoznania czerniaka po biopsji wycinającej należy poszerzyć zabieg pierwotny poprzez wycięcie blizny z marginesem 1-2 cm niezmienionej skóry (szerokość poszerzenia wycięcia zależy od lokalizacji zmiany oraz głębokości naciekania wg Breslow'a)<sup>1</sup>.</p> <p>W przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzenia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych należy wykonać odpowiednią limfadenektomię;</li> <li>- braku takiego podejrzenia i gdy grubość nacieku Breslow wynosi powyżej 1 mm (&gt;pT1a) należy wykonać biopsję węzła wartowniczego (metoda „potrójna”: izotop + barwnik + scyntygrafia), a decyzję o uzupełniającej limfadenektomii uzależnić od ewentualnej obecności przerzutu w węzle wartowniczym.</li> </ul> <p>U chorego po terapeutycznej limfadenektomii charakteryzującego się dużym ryzykiem nawrotu regionalnego należy rozważyć uzupełniającą radioterapię.</p> <p>W przypadku izolowanych przerzutów odległych (np. w tkance podskórnej, węzłach chłonnych, tkankach miękkich, narządach jamy brzusznej, płucu, mózgu) należy rozważyć leczenie operacyjne (z założeniem całkowitego usunięcia zmian przerzutowych).</p> <p>W przypadku izolowanych, ale nieresekcyjnych przerzutów odległych lub rozsiewu systemowego należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego (<b>chemioterapia, ipilimumab</b>) lub kwalifikację chorego do badań klinicznych.</p>	<p>Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.</p>
Europa	<p><b>ESMO 2012**</b> Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p>W początkowym stadium zaleca się wycięcie guzów pierwotnych z marginesem bezpieczeństwa wg skali Breslow'a.</p> <p>Pacjentom w stadium zaawansowanego nowotworu po resekcji należy zalecić leczenie uzupełniające dużą dawką interferonu- <math>\alpha</math>2b przez rok lub pegylowany interferon przez okres 5 lat.</p> <p>Pacjenci z przerzutami powinni zostać zdiagnozowani na obecność mutacji BRAF V600. Programy terapeutyczne I i II linii zakładają <b>ipilimumab</b>- przeciwciała anty-CTLA4, dla wszystkich pacjentów i <b>wemurafenib</b>- inhibitor BRAF, dla pacjentów z mutacją genu BRAF.</p> <p>Jeśli badania kliniczne lub terapie celowane nie są dostępne, może być zastosowana chemioterapia (<b>dakarbazyne, temozolomid, taksany, fotemustyna, pochodne platyny, inne cytokiny (IFN, IL-2)</b> lub ich kombinacje).</p> <p>Czerniak nieoperacyjny (obecny na kończynach) może być leczony „<b>izolowaną perfuzją kończyny</b>” np. <b>melfalanem</b> lub <b>TNF-<math>\alpha</math></b> (III, C). Alternatywnie można zastosować <b>radioterapię</b> (V, C), jednakże brak jest danych potwierdzających jakąkolwiek korzyść tej terapii.</p>	<p>Wymieniana jak opcja terapeutyczna w szczególnych przypadkach.</p>
Europa	<p><b>EDF, EADO, EORTC 2012</b> Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Leczenie operacyjne jest podstawową metodą leczenia czerniaka w początkowym stadium. Zdarza się jednak, że lokalizacja schorzenia lub współistniejące schorzenia uniemożliwiają zastosowanie tej metody. Alternatywą w takich sytuacjach jest miejscowo zastosowany imikwimod.</p> <p>U pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych potwierdzonymi klinicznie oraz technikami obrazowymi standardem terapii jest radykalna resekcja węzłów.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach zaleca się operacyjne usunięcie przerzutów odległych. Pacjentom z przerzutami do mózgu zalecana jest <b>radioterapia</b>.</p> <p>Pacjentom w stadium II i III zaleca się Interferon-<math>\alpha</math> jako terapię wspomagającą.</p>	<p>Lek wymieniany w badaniach klinicznych</p>

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
		<p>U pacjentów z dalszymi przerzutami należy rozważyć <b>leczenie operacyjne</b>, a w przypadku braku możliwości wykonania zabiegu włączyć leczenie wspomagające.</p> <p>Pacjenci z mutacją BRAF, powinni mieć zaoferowaną terapię inhibitorami BRAF (np. <b>wemurafenib, dabrafenib</b>) lub lekami eksperymentalnymi (blokującymi kinazę MAP i ścieżki PI3K) najlepiej w ramach badań klinicznych.</p> <p>Pacjenci z progresją po I linii leczenia i szacowanym przeżyciem min. 6 miesięcy, powinni być leczeni <b>ipilimumabem</b> lub innymi immunoterapiami w ramach badań klinicznych.</p> <p>U pacjentów bez mutacji BRAF lub po progresji po leczeniu inhibitorami BRAF lub immunoterapią powinno się rozważyć chemioterapię. Do leków stosowanych w monoterapii ocenianych w randomizowanych badaniach prospektywnych należą: <b>dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna i windezyna</b>.</p> <p>Pacjenci stosujący chemioterapię wielolekową uzyskali w badaniach wyższy wskaźnik remisji niż pacjenci leczeni monoterapią, lecz bez poprawy przeżycia całkowitego. Do chemioterapii wielolekowej należały schematy: <b>DVC (DTIC, windezyna, cisplatyna), DBC (DTIC, BCNU, cisplatyna), CarboTax (karboplatyna, paklitaksel)</b>.</p> <p>W przypadku zaawansowanego czerniaka tęczówki i jego przerzutów wykazano obiektywną odpowiedź na leczenie <b>fotemustyną</b> a także <b>treosulfanem/gemcytabiną</b>.</p>	
USA	<p><b>NCI 2012</b> Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p><u>Stadium początkowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Operacyjne usunięcie zmienionych tkanek z marginesem uwzględniającym wielkość ogniska pierwotnego</li> </ol> <p><u>Stadium średnio zaawansowane</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie operacyjne</li> <li>2. Leczenie wspomagające w ramach badań klinicznych.</li> </ol> <p><u>Stadium zaawansowane, operacyjne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wysokie dawki interferonu- interferon alfa-2b jest zlecany jako leczenie wspomagające pooperacyjne u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby</li> <li>2. Pegylowny interferon alfa-2b- leczenie wspomagające</li> </ol> <p><u>Stadium zaawansowane, nieoperacyjne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>ipilimumab</b> u wszystkich pacjentów</li> <li>2. <b>wemurafenib</b> u pacjentów z mutacją BRAF V600</li> </ol> <p><u>Stadium z przerzutami</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. immunoterapia (<b>ipilimumab, interleukina-2</b>),</li> <li>2. <b>wemurafenib</b> (u pacjentów z mutacją BRAF),</li> <li>3. chemioterapia (<b>dakarbazyna, temozolomid</b>),</li> <li>4. <b>leczenie paliatywne</b></li> </ol>	<p>Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
Kanada	<p><b>AHS 2012</b> Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Pierwsza linia (mutacja BRAF):</u>                      1. Leczenie w ramach badań klinicznych;                      2. <b>Wemurafenib</b> (pacjenci niekwalifikujący się do leczenia ipilimumabem, choroba z dużą ilością objawów);                      3. <b>Ipilimumab</b> (choroba z małą ilością objawów);                      4. Chemioterapia na bazie <b>dakarbazy</b> lub <b>paklitakselu</b></p> <p><u>Pierwsza linia (brak mutacji BRAF):</u>                      1. Leczenie w ramach badań klinicznych;                      2. <b>Ipilimumab</b>;                      3. Terapie celowane;                      4. Chemioterapia na bazie <b>dakarbazy</b> lub <b>paklitakselu</b></p> <p><u>Druga linia:</u>                      1. Leczenie w ramach badań klinicznych;                      2. Inny lek (niestosowany uprzednio w pierwszej linii);                      3. <b>Ipilimumab</b>, jeśli wemurafenib był stosowany w pierwszej linii.</p>	<p>Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.</p>
Australia	<p><b>RACGP (AFP) 2012</b> Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p>W przypadku choroby bez przerzutów w pierwszej kolejności wykonuje się leczenie operacyjne, przyjmując marginesy chirurgiczne zgodne ze skalą Breslow'a<sup>1</sup>.</p> <p>Dotychczas stosowane leczenie systemowe, w przypadku choroby z przerzutami, powoduje uzyskanie odpowiedzi u bardzo małego odsetka pacjentów. Jednakże nowe leki powodują istotny progres w leczeniu tej postaci czerniaka.</p> <p>Ok. 50% czerniaków zawiera mutację BRAF. Dwa przyjmowane doustnie inhibitory BRAF, <b>wemurafenib</b> i <b>dabrafenib</b>, są terapią celowaną w przypadku tej mutacji. Ponad 50% pacjentów leczonych uzyskuje obiektywną remisję we wszystkich narządach, włączając mózg. Przerzuty do mózgu występują u ponad 20% pacjentów i są główną przyczyną śmierci. Inhibitory BRAF mają niewiele działań niepożądanych, nie licząc raka kolczystokomórkowego skóry. Oporność bywa problematyczna, jednakże łączenie z innymi lekami wydaje się być rozwiązaniem.</p> <p>Inne podejście – immunoterapia <b>ipilimumabem</b>, przedłuża przeżycie pacjentów z chorobą przerzutową, w przypadku około 20-30% pacjentów nawet do 3 lat. Działania niepożądane, w szczególności o podłożu autoimmunologicznym, jak zapalenie jelita grubego, są częste ale odwracalne.</p>	<p>Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.</p>
Polska	<p><b>PUO 2011</b> Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p>Podstawową metodą leczenia wznowy (miejscowej) i przerzutów <i>in-transit</i> jest leczenie chirurgiczne. Nie należy wykonywać amputacji w przypadku rozsiewu <i>in-transit</i> czerniaków skóry. Do rozważenia pozostaje wówczas zastosowanie chemioterapii lokoregionalnej. Leczenie takie obejmuje procedury chirurgiczne polegające na dostarczeniu leków cytotoksycznych lub biologicznie czynnych w wysokich dawkach do obszaru objętego zmianami patologicznymi.</p> <p>Leczenie chorych z przerzutami obecnie ma bardzo ograniczoną wartość. Długoletnie przeżycia dotyczą nielicznej grupy chorych (przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych, tkance podskórnej lub płucach). Nie udowodniono przewagi immunoterapii lub immunochemioterapii nad monoterapią <b>dakarbazyną</b>. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej</p>	<p>Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
		właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. Dostępne dane wskazują, że terapia zaawansowanego czerniaka ulegnie istotnej zmianie w ciągu najbliższych miesięcy (nieswoista immunoterapia anty-CTLA4 – <b>ipilimumab</b> i leczenie ukierunkowane molekularnie u chorych na czerniaki z mutacjami BRAF lub KIT).	
Polska	<b>CMKP 2011</b> Brak danych nt. źródła finansowania	<p>W stadium początkowym po wykonaniu biopsji wycinającej czerniaka skóry należy podjąć decyzję o wycięciu blizny z odpowiednimi marginesami i wykonaniu biopsji węzła chłonno-wartowniczego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) należy wykonać limfadenektomię. W przypadku wznowy miejscowej podstawę leczenia stanowi chirurgia. W przypadku bardzo zaawansowanych zmian należy rozważyć zastosowanie chemioterapii lokoregionalnej (perfuzji lub infuzji). W chwili obecnej leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym powinno być stosowane w sposób zindywidualizowany (jedynym zarejestrowanym lekiem jest interferon <math>\alpha</math>-2b, zaś najlepiej kwalifikować chorych do prospektywnych badań klinicznych).</p> <p>U chorych w IV stopniu zaawansowania wyniki terapii są niezadowolające, mediana przeżycia wynosi 6-8 miesięcy i postępowanie lecznicze powinno być indywidualizowane. <b>Dakarbazyne</b> jest standardowym lekiem w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy czym skuteczność tego leku jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące). Obecnie niezwykle obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Opublikowane w 2010 roku badanie wskazuje, że <b>ipilimumab</b> w monoterapii przedłuża przeżycia całkowite chorych na przerzutowe czerniaki po wcześniejszej terapii do mediany 10,1 miesiąca.</p>	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
Szwajcaria	<b>SAKK 2011</b> Brak konfliktu interesów	<p>W początkowym stadium po wykonaniu biopsji wycinającej czerniaka skóry należy podjąć decyzję o wykonaniu biopsji węzła chłonno-wartowniczego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym należy wykonać limfadenektomię. W sytuacji wznowy miejscowej podstawę leczenia stanowi chirurgia. Leczenie wspomagające u pacjentów po resekcji powinno być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach. W przypadku przerzutów czerniaka zazwyczaj stosowana jest terapia paliatywna. Radioterapia stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów nieoperacyjnych. W ramach leczenia systemowego pacjenci powinni być zakwalifikowani do badań klinicznych poprzedzonych analizą genetyczną genów: c-kit, N-Ras i BRAF. Leczenie systemowe z <b>ipilimumabem</b> jest zalecane pacjentom z mutacją genu BRAF. <b>Dakarbazyne</b> jest najczęściej stosowana w przypadku przerzutowych postaci czerniaka. Jednakową skuteczność wykazuje <b>temozolomid</b>, wykazując się jednocześnie lepszą penetracją do OUN, co sprawia, że jest preferowanym lekiem przy przerzutach czerniaka do mózgu. W stadium zaawansowanym, agresywnym, zalecana jest polichemioterapia zawierająca <b>cisplatynę, windezynę i dakarbazyne</b> w pierwszej linii i <b>karboplatynę i paklitaksel</b> w drugiej linii.</p> <p>Biochemioterapia, czyli połączenie <b>IL-2 i/lub interferonu-<math>\alpha</math></b> z chemioterapeutykami, takimi jak <b>dakarbazyne, temozolomid, fotemustyna, cisplatyna, karboplatyna, winblastyna, paklitaksel lub docetaksel</b>, wykazała wyższy stopień odpowiedzi, ale nie przekłada się na dłuższe przeżycie całkowite niż w przypadku monoterapii i jest związane ze zwiększeniem toksyczności, wobec czego NIE JEST rekomendowane.</p>	Nie zaleca się biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub INF alfa z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną.



Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
Wielka Brytania	<p><b>BAD 2010</b> Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p><u>W początkowym stadium</u> zaleca się wycięcie zmian pierwotnych z marginesem bezpieczeństwa wg skali Breslow'a. Jako leczenie miejscowych nawrotów zaleca się leczenie paliatywne, a w zależności od stanu i odpowiedzi może być wykonana izolowana perfuzja kończyny.</p> <p><u>Stadium zaawansowane, operacyjne:</u> W przypadku niewielkiej ilości przerzutów do skóry, jelit i mózgu zalecana jest operacja w celu zniesienia bólu i zapobieganiu owrzodzeniom. W leczeniu paliatywnym znajduje zastosowanie radioterapia.</p> <p>Standardowa chemioterapia zakłada podawanie <b>dakarbazyny</b>.</p> <p><u>Stadium zaawansowane, nieoperacyjne:</u> Zaleca się udział w badaniach klinicznych.</p>	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
Stany Zjednoczone	<p><b>AHRQ 2010</b> Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<p>Na podstawie przeprowadzonych badań uzasadnione jest leczenie czerniaka z przerzutami do mózgu za pomocą <b>radioterapii</b> i stosowania <b>temozolomidu</b>.</p> <p>Stosowanie <b>temozolomidu</b> i <b>fotemustyny</b> może być uzasadnione w wybranych przypadkach pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgu.</p>	Stosowanie leku uzasadnione w wybranych przypadkach
Australia Nowa Zelandia	<p><b>NZGG 2009</b> Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Dla poprawy stanu pacjentów z korzystnym rokowaniem powinno się rozważyć resekcję chirurgiczną. Po resekcji pacjenci są poddani obserwacji i mogą zostać skierowani do terapii w ramach badań klinicznych. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć leczenie uzupełniające wysokimi dawkami interferonu-alfa.</p> <p>W przypadku nieresekcyjności należy rozważyć radioterapię stereotaktyczną. Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem co do przerzutów powinni zostać poddani leczeniu operacyjnemu, radioterapii, chemioterapii lub opiece paliatywnej.</p> <p>W chemioterapii najczęściej stosowana jest <b>dakarbazyna</b>. W badaniach wykazano wyższą w stosunku do niej skuteczność <b>fotemustyny</b>, jednak tylko w zakresie trendu przeżycia całkowitego pacjentów. W przeciwieństwie do <b>temozolomidu</b> i dakarbazyny, fotemustyna kojarzona jest z większym ryzykiem mielosupresyjności.</p> <p><u>Pacjenci z przerzutami do mózgu</u> Aby poprawić przeżycie pacjentów z przerzutami do mózgu należy rozważyć <b>chirurgiczną resekcję</b> lub, jeśli niemożliwe, zakwalifikować pacjenta do <b>radioterapii stereotaktycznej</b>.</p> <p>U pacjentów ze źle rokującymi przerzutami do mózgu można zastosować <b>zabieg operacyjny, radioterapię, chemioterapię, sterydy</b> lub <b>BSC</b>.</p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących chemioterapii stosowanej w czerniaku z przerzutami do mózgu wymienia się: <b>temozolomid, talidomid, docetaxel i fotemustynę</b>.</p>	Lek wymieniany w badaniach klinicznych

Kraj / region	Organizacja, rok / Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Fotemustyna
Niemcy	<p><b>GCS, DDG 2008</b></p> <p>Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Podstawowym leczeniem zdiagnozowanego poprzez biopsję czerniaka w I stadium jest usunięcie chirurgiczne zmiany. Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana przy wszystkich guzach większych niż 1 mm. Dla zmian patologicznych powyżej 1 mm w okolicach głowy lub szyi zaleca się operację Jawdyńskiego-Crile'a (polegającą na usunięciu wybranych grup węzłów chłonnych szyi) lub wycięcie ślinianki przyusznej (w zależności od lokalizacji czerniaka). W ramach terapii wspomagającej dla wszystkich pacjentów z ryzykiem przerzutów zaleca się interferon-<math>\alpha</math>. Pacjentom w początkowym stadium, u których nie może być wykonana operacja zalecana jest radioterapia.</p> <p>W przypadku nieresekcyjności, przerzutów regionalnych lub odległych (stadium zaawansowane) należy rozważyć chemioterapię systemową bądź też chemioimmunoterapię. Ponieważ jest to terapia paliatywna, należy zwrócić szczególną uwagę na jej wpływ na jakość życia. Do leków stosowanych w monoterapii zalicza się: <b>dakarbazyne, temozolomid, fotemustynę, windezynę, interferon alfa i IL2</b>. W przypadku fotemustyny stosowana dawka to: 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1., 8. i 15.; następne 5 tygodni przerwy, po czym należy powtarzać pojedyncze dawki co 3 tygodnie. W przypadku polichemioterapii i poliimmunochemioterapii stosowane są następujące schematy:</p> <p><b>BHD:</b> karmustyna + hydroksymocznik + dakarbazyna</p> <p><b>BOLD:</b> bleomycyna + winkrystyna + lomustyna + dakarbazyna</p> <p><b>DVP:</b> dakarbazyna + windezyzna + cisplatyna</p> <p><b>CarboTax:</b> karboplatyna + paklitaksel</p> <p><b>GemTreo:</b> gemcitabina + treosulfan</p> <p>Stosowanie równocześnie IFN lub IL-2 z monochemioterapią związane jest z gorszą tolerancją leczenia (zarówno obiektywną jak i subiektywną). Zarówno monochemioterapia jak i polichemioterapia lub poliimmunochemioterapia łączone z cytostatykami bądź cytokinami powodują częstsze przypadki remisji, jednak nie wpływają na przeżycie całkowite chorych. Politerapie wykazują wyższą toksyczność niż monoterapie, jednak w szczególnych przypadkach chorych zapewniają lepsze efekty terapii paliatywnej i są skuteczniejsze w kontrolowaniu objawów choroby. Z powodu potencjalnej toksyczności polichemioterapii szczególną uwagę należy zwrócić na leczenie wspomagające i jakość życia pacjentów. Schematy lekowe zakładające stosowanie dakarbazyzny wymagają stosowania leków przeciwwymiotnych. Jeśli obecne są przerzuty kostne, należy dodatkowo stosować bisfosfoniary.</p>	Lek wymieniany w badaniach klinicznych

\* klasyfikacja dowodów wg NCCN (1 – pełna zgodność, dowody wysokiej jakości; 2A – pełna zgodność, dowody niższej jakości; 2B – niepełna zgodność, dowody niższej jakości) – w przypadku braku klasyfikacji należy przyjąć 2A

\*\*klasyfikacja dowodów wg ASCO (Jakość dowodów: II – z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego, badania z randomizacją mają duże błędy typu I i/lub II; III - z dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych; IV –z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych; V –z opisów przypadków. Jakość rekomendacji: B – istnieją dowody typu II, III i IV, wyniki są ogólnie spójne; C – istnieją dowody typu II, III i IV, wyniki nie są spójne)

<sup>1</sup>Skala Breslow'a: Pierwszy stopień to wszelkie zmiany poniżej 0,75 milimetrów. Drugi stopień obejmują przedział od 0,76 mm do 1,5 mm. Trzeci stopień to przedział od 1,51 mm do 4,0 mm grubości. Czwarty stopień- zaliczane są zmiany powyżej 4,00 mm

DTIC - dakarbazyna

BCNU – karmustyna

*in-transit* — przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego splotu chłonki.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą stosowania fotemustyny w czerniaku złośliwym – HAS z 2006 r. Rekomendacja ta zaleca finansowanie ze środków publicznych ocenianego leku ze względu na korzyści kliniczne wykazane w leczeniu rozlanego czerniaka oraz pierwotnych guzów mózgu.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla fotemustyny

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>HAS 2006</b> Francja	Fotemustyna (Mustoporan) stosowana w leczeniu rozlanego czerniaka złośliwego z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	Zalecenia: finansowanie ze środków publicznych Uzasadnienie: ze względu na rzeczywiste korzyści wynikające ze stosowania leku Mustoporan komisja rekomenduje włączenie leku na listę leków refundowanych National Health Insurance.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu rozlanego czerniaka złośliwego z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Sześć z odnalezionych rekomendacji wymieniało fotemustynę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (ESMO 2012, EDF, EADO, EORTC 2012; SAKK 2011, AHRQ 2010; NZGG 2009; GCS, DDG 2008), a 2 spośród nich, ESMO 2012 oraz AHRQ 2010, zalecały stosowanie fotemustyny w wybranych przypadkach (gdy terapie celowane nie są dostępne). Rekomendacja organizacji SAKK 2011 nie zaleca biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub INF alfa z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – HAS z 2006 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu we Francji.

Tabela 7. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN, 2013				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Polska	KK, 2013/2011				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Europa	ESMO, 2012	+			Jeśli badania kliniczne lub terapie celowane nie są dostępne, może być zastosowana chemioterapia (dakarbazyne, temozolomid, taksany, fotemustyna, pochodne platyny, inne cytokiny (IFN, IL-2) lub ich kombinacje).
	Europa	EDF, EADO, EORTC 2012		+		Do leków stosowanych w monoterapii opisanych w randomizowanych badaniach prospektywnych należą: dakarbazyne, temozolomid, fotemustyna i windezyne.
	USA	NCI, 2012				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Kanada	AHS, 2012				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Australia	RACGP (AFP), 2012				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Polska	PUO, 2011				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Polska	CMKP, 2011				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	Szwajcaria	SAKK, 2011				Nie zaleca się biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub INF alfa z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
	Wielka Brytania	BAD, 2010				Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
	USA	AHRQ, 2010	+			Stosowanie fotemustyny jest uzasadnione w indywidualnych przypadkach pacjentów z przerzutami do mózgu.
	Australia	NZGG, 2009		+		W badaniach klinicznych dotyczących chemioterapii stosowanej w czerniaku z przerzutami do mózgu wymienia się: temozolomid, talidomid, docetaxel i fotemustynę.
	Niemcy	GCS, DDG 2008		+		Fotemustyna wymieniana jako jeden z leków stosowanych w monoterapii.
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	Francja	HAS, 2006	+			Rekomendowany poziom refundacji: 100%

AANS- American Association of Neurological Surgeons  
 AFP- Australian Family Physician  
 AHRQ- Agency For Healthcare Research And Quality  
 AHS- Alberta Health Services  
 BAD- British Association Of Dermatologists  
 CMKP- Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego W Warszawie  
 DDG - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (German Society Of Dermatology)  
 EDF- European Dermatology Forum  
 ESMO- European Society For Medical Oncology  
 GCS- German Cancer Society  
 HAS- Haute Autorité De Santé  
 KK- Konsultant Krajowy w Chirurgii Onkologicznej  
 NCCN- The National Comprehensive Cancer Network  
 NCI- National Cancer Institute  
 NZGG- New Zealand Guidelines Group  
 PUO- Polska Unia Onkologii  
 SAKK – Swiss Group for Clinical Cancer Research

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Szczegółowe dane przekazane przez NFZ (pismo znak NFZ/DGL/2013/073/0283/W/25100/AKW z dnia 10.09.2013 r.) dotyczące liczby pacjentów oraz wydatków na leki stosowane we wskazaniu czerniak złośliwy ICD 10: C.43. przedstawiono w tabelach poniżej.

Produkt leczniczy Mustophoran (fotemustyna) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Zgodnie z przedstawionymi informacjami w latach 2010-2013 obserwuje się wyraźny trend malejący liczby chorych leczonych za pomocą tzw. chemioterapii standardowej. Aktualnie pacjenci z czerniakiem złośliwym leczeni są najczęściej za pomocą dakarbazyny, intereronu alfa 2a i 2b oraz paklitakselu w ramach chemioterapii standardowej, a w przypadku niestandardowej chemioterapii stosowane są fotemustyna, ipilimumab oraz wemurafenib.

Tabela 8. Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym stosujących poszczególne leki, refundowane przez NFZ

Substancja czynna	2010	2011	2012	2013 (do kwietnia)
<b>Chemioterapia standardowa</b>				
Bleomycyna	83	7	3	1
Karboplatyna	33	21	9	0
Cisplatyna	140	42	13	3
Cyklofosfamid	31	1	0	0
Dakarbazyna	376	198	92	23
Doxorubicyna	2	0	1	0
Etopozyd	4	1	1	0
Ifosfamid	0	0	1	0
Interferon alfa	17	16	12	0
Interferon alfa 2a	0	0	8	6
Interferon alfa 2b	15	13	9	5
Lomustyna	109	6	3	0
Paklitaksel	64	39	21	9
Tamoksifen	1	0	0	0
Winblastyna	149	43	9	3
Winkrystyna	77	7	4	1
Winorelbina	1	4	0	0
<b>Chemioterapia niestandardowa</b>				
Denozumab	0	0	1	0
<b>Fotemustyna</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>7</b>
Ipilimumab	0	0	14	12
Temozolomid	1	1	0	0
Wemurafenib	0	0	0	2

Dane NFZ wskazują, że wydatki na leczenie chorych z czerniakiem złośliwym za pomocą chemioterapii w Polsce w 2012 r. wyniosły ok. 2,3 mln PLN, z czego refundacja FM stanowiła ok. 113 tys. PLN. Do kwietnia 2013 r. wydatki te wynosiły odpowiednio ok. 1,7 mln PLN oraz ok. 52 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie ipilimumabu, ok. 2,0 mln PLN w 2012 r. oraz ok. 1,5 mln do kwietnia 2013 r.

**Tabela 9. Kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych na czerniaka złośliwego, PLN**

Substancja czynna	2010	2011	2012	2013 (do kwietnia)
<b>Chemioterapia standardowa</b>				
Bleomycyna	24 523,75	2 271,7	583,65	103,02
Karboplatyna	20 442,79	15 236,10	6 284,50	0,00
Cisplatyna	39 203,25	13 225,01	2 889,19	296,46
Cyklofosfamid	852,00	64,00	0,00	0,00
Dakarbazyne	166 903,92	98 653,19	50 477,48	1 3261,35
Doxorubicyna	444,96	0,00	399,95	0,00
Etopozyd	445,40	30,60	199,80	0,00
Ifosfamid	0,00	0,00	1 416,80	0,00
Interferon alfa	183 480,00	153 960,00	67 440	0
Interferon alfa 2a	0,00	0,00	18 139,55	12 831,05
Interferon alfa 2b	39 121,19	29 151,96	38 969,84	12 989,87
Lomustyna	18 373,09	16 609,08	462,46	0,00
Paklitaksel	80 140,73	48 738,70	19 661,07	2 166,98
Tamoksifen	1,52	0,00	0,00	0,00
Winblastyna	24 121,60	6 494,11	968,62	162,90
Winkrystyna	16 590,28	1 725,31	542,37	49,42
Winorelbina	431,86	742,53	0,00	0,00
SUMA	615 076,34	386 902,29	208 435,28	41 861,05
<b>Chemioterapia niestandardowa</b>				
Denozumab	0,00	0,00	3 410,00	0,00
<b>Fotemustyna</b>	<b>71 821,89</b>	<b>87 240,64</b>	<b>113 467,27</b>	<b>52 194,84</b>
Ipilimumab	0,00	0,00	1 950 176,45	1 496 338,70
Temozolomid	37 962,00	5 135,55	0,00	0,00
Wemurafenib	0,00	0,00	0,00	114 444,24
SUMA	109 783,89	92 376,19	2 067 053,72	1 662 977,78
<b>ŁĄCZNE WYDATKI NA LECZENIE CHORYCH Z ICD 10 C.43</b>	<b>724 860,23</b>	<b>479 278,48</b>	<b>2 275 489,00</b>	<b>1 704 838,83</b>

Średnie ceny leków stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej podane zostały w tabeli poniżej. Zgodnie z wyliczeniami NFZ cena zakupu fotemustyny wynosi ok. [REDAKTED] za mg.

**Tabela 10. Średnie ważone ceny produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej, PLN**

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

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

W wyniku przeglądu zasobów Internetu odnaleziono informację o refundacji fotemustyny w 3 krajach Unii Europejskiej (Czechy, Węgry i Słowacja) oraz w Australii. Spośród odnalezionych danych fotemustyna najtańsza była na Węgrzech, gdzie opakowanie leku kosztuje ok 250 EUR, a najdroższa w Australii, gdzie maksymalna cena za opakowanie wynosi ok. 2 300 \$ (z czego pacjent dopłaca ok. 36 \$).

Tabela 11. Ceny wnioskowanej technologii medycznej w inny krajach

Nazwa handlowa	Kraj	opakowanie	Cena ex-factory	Cena hurtowa	Cena detaliczna netto	Cena detaliczna brutto
Mustophoran pso lqf	Czechy	inj pso lqf 1x208mg+so	375,59 EUR	b/d	b/d	456,83 EUR
Mustophoran por infúzióhoz	Węgry	208mg	227,94 EUR	239,34 EUR	242,47 EUR	254,59 EUR
Mustophoran	Słowacja	plv inj 1x208 mg+4 ml	552,32 EUR	b/d	b/d	653,72 EUR
Nazwa handlowa	Kraj	opakowanie	Max dawka leku przepisana jednorazowo	Max liczba przepisanych opakowań leku	Max cena za opakowanie	Max opłata dla pacjenta
Muphoran	Australia PBS	fotemustine 208 mg injection [1 x 208 mg vial] (&) inert substance diluent [1 x 4 mL ampoule], 1 pack	220 mg	8	\$2269.99	\$36.10

PBS- Pharmaceutical Benefits Scheme

Źródło: <http://cedd.oep.hu/drugs.tib?s=drug-art&f=ceddart1&id=l8xakdcq3osro9bz&portallang=en>

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4437m-7245h> (data dostępu 23.09.2013 r.)

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 2 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *fotemustine*, *fotemustinum*, *Mustophoran*, *melanoma*. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez ekspertów.

Do analizy włączono publikacje pełno-tekstowe, anglojęzyczne, opisane jako randomizowane badania III fazy, w których uczestniczyli chorzy z potwierdzoną rozсіяną postacią czerniaka z obecnymi lub nie przerzutami do mózgu. Nie stosowano ograniczeń co do komparatora.

Z przeglądu wykluczono badania niespełniające powyższych kryteriów.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie dwa badania pierwotne Daponte 2013 i Avril 2004 oraz przegląd niesystematyczny badań pierwotnych dla fotemustyny Quereux 2011, wskazany przez eksperta klinicznego.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne



Tabela 12.Przeglądy włączone do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Quereux 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd zasad leczenia czerniaka oraz opublikowanych badań dotyczących FM stosowanej w leczeniu czerniaka skóry.</p> <p>Przeszukano bazę Medline z wykorzystaniem wyszukiwarki PubMed; włączono badania wyłącznie w języku angielskim.</p> <p><b>Przedstawienie wyników:</b> opis włączonych badań</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> brak danych</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z czerniakiem skóry, w tym z przerzutami do mózgu</p> <p><b>Interwencja:</b> Fotemustyna w monoterapii lub w skojarzeniach</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <b>ORR</b>- <i>objective response rate</i> - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie <b>CR</b>- <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź <b>PR</b>- <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź <b>CRR</b>- <i>celebral response rate</i>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie przerzutów do mózgu <b>MDR</b>- <i>median duration of response</i>- mediana czasu odpowiedzi <b>OS</b>- <i>overall survival</i>- przeżycie całkowite</p>	<p><b>Fotemustyna w monoterapii:</b> <b>FM vs DTIC</b> <u>Avril et al., 2004 fotemustyna (N= 112) vs dakarbazylna (N=117):</u> ORR= 15,2% vs 6,8%, CR=2,7% (3 pacjentów) vs 0,9% (1 pacjent), PR= 12,5% (14 pacjentów) vs 6% (7 pacjentów), CRR=5,9% vs 0%, mediana czasu odpowiedzi- 5,8 vs 6,9 miesiąca, mediana OS- 7,3 vs 5,6 miesiąca.</p> <p><b>Badania jednoramienne:</b> <u>Jacquillat et al., 1990 (N= 153) ORR= 24,2%, CR=2% (3 pacjentów), PR= 22,2% (34 pacjentów), CRR=25%, mediana czasu odpowiedzi- 5 miesięcy, mediana OS - 19,5 miesiąca dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie, 9,6 miesiąca dla pacjentów stabilnych, 3,9 miesiąca dla pacjentów z progresją choroby</u> <u>Calabresi et al., 1991 (N= 30) ORR= 20%, CR=6,7% (2 pacjentów), PR= 13,3% (4 pacjentów), CRR=14,3%, mediana czasu odpowiedzi- 4,6 miesiąca,</u> <u>Schallreuter et al., 1991 (N=19 ) ORR= 47,4%, CR=10,5% (2 pacjentów), PR= 36,8% (7 pacjentów), CRR=60%, mediana czasu odpowiedzi- 7,8 miesiąca,</u> <u>Fa kson et al., 1994 (N= 31) ORR= 9,7%, mediana OS- 5,4 miesiąca;</u> <u>Kleeberg et al., 1995 (N= 98) ORR= 12%, CR=2% (2 pacjentów), PR= 10% (10 pacjentów), CRR=11%, mediana czasu odpowiedzi- 6 miesięcy;</u></p> <p><b>Fotemustyna w skojarzeniach (polichemioterapia lub biochemioterapia):</b> <b>Badania jednoramienne:</b> <u>Avril et al.,1992 FM+DTIC (N=103) ORR= 27,2%, CR=11,7% (12 pacjentów), PR= 15,5% (16 pacjentów), CRR=26,3%, mediana czasu odpowiedzi- 4,9 miesiąca;</u> <u>Binder et al.,1992 sekwencyjna FM+DTIC (N= 19) ORR= 26%, CR=10,5% (2 pacjentów), PR= 15,7% (3 pacjentów), CRR=0%, mediana czasu odpowiedzi- 3,9 miesiąca,</u> <u>Aamdal et al.,1992 sekwencyjna FM+DTIC (N= 24) ORR= 33%, CR=16,7% (4 pacjentów), PR= 16,7% (4 pacjentów), CRR=0%, mediana czasu odpowiedzi- 6,4 miesiąca, 1 pacjent umarł z powodu niespodziewanej ostrej toksyczności w obrębie płuc.</u> <u>Lee et al., 1993 sekwencyjna FM+DTIC (N= 60) ORR= 30%, CR=5% (3 pacjentów), PR= 25% (15 pacjentów), mediana czasu odpowiedzi- 5 miesięcy, mediana OS - 3,6 miesiąca; U 11 pacjentów wystąpiła niespodziewana ostra toksyczność w obrębie płuc, która była przyczyną zgonu u 1 pacjenta.</u> <u>Chang et al. 1994 sekwencyjna FM+DTIC (N= 34) CRR=12%, mediana czasu odpowiedzi- brak danych, mediana OS- 4,5 miesiąca;</u> <u>Rixe et al., 1995 FM+DTIC+WIN (N= 41) ORR= 34,1%, CR=14,6% (6 pacjentów), PR= 19,5% (8 pacjentów), mediana czasu odpowiedzi- 8 miesięcy, mediana OS- 10 miesięcy;</u> <u>Comella et al.,1997 FM+DTIC+IFN alfa 2a (N= 43) ORR= 40%, CR=9,3% (4 pacjentów), PR= 30,2% (13 pacjentów), CRR=16,7%, mediana czasu odpowiedzi- 5,5 miesiąca, mediana OS- 9,2 miesiąca;</u> <u>Seeber et al., 1998 sekwencyjna FM+DTIC (N= 63) ORR= 11%, CR=5% (3 pacjentów), PR= 6% (4 pacjentów), CRR=0%;</u> <u>Richard et al., 1998 FM+DTIC+CIS+TM (N= 19) ORR= 10,5%, CR=0%, PR= 10,5% (2 pacjentów), CRR=0%, mediana OS- 5 miesięcy;</u></p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p><u>Semb et al., 1998 FM+ CIS+TM.</u> (N=66 ) ORR= 22,7%, CR- 4 pacjentów, PR- 11 pacjentów, CRR=0%, mediana czasu odpowiedzi- 6,6 miesiąca, mediana OS- 6,4 miesiąca;</p> <p><u>Weichenthal et al.,1998 FM+IFN<math>\alpha</math></u> (N=50) ORR= 28%, CR=8% (4 pacjentów), PR= 20% (10 pacjentów), mediana czasu odpowiedzi- 6,9 miesiąca, mediana OS- 10,1 miesiąca;</p> <p><u>Daponte et al.,2000 FM+DTIC+CIS+IFN alfa</u> (N=60) ORR=38,3%, CR=18,3% (11 pacjentów), PR= 20% (12 pacjentów), CRR=0%, mediana czasu odpowiedzi- 6,4 miesiąca, mediana OS- 8,3 miesiąca;</p> <p><u>Terheyden et al.,2000 FM+IL2+IFN<math>\alpha</math>2b</u> (N=19) ORR=21%, CR=15,8% (3 pacjentów), PR=5,3% (1 pacjent), mediana czasu odpowiedzi- 9 miesięcy, mediana OS- 18 miesięcy;</p> <p><u>Tas et al., 2008 FM+TMZ</u> (N=40) ORR=35%, CR=7,5% (3 pacjentów), PR= 27,5% (11 pacjentów), mediana OS- 6,7 miesiąca;</p> <p><u>Ridolfi et al., 2009 FM+CIS+IL2+IFN<math>\alpha</math>2b</u> (N=60) ORR=18,4%, CR=1,7% (1 pacjent), PR=16,7% (10 pacjentów,) CRR=16,6%, mediana czasu odpowiedzi- 3,2 miesiąca, mediana OS- 8,9 miesiąca;</p> <p><u>Guida et al., 2010 FM+TMZ</u> (N=14) ORR=35,7%, CR=7,1% (1 pacjent), PR=28,6% (4 pacjentów), mediana OS- 13 miesięcy;</p> <p><u>Del Vecchio et al., 2010 FM+BEW</u> (N=20) ORR=15%, CR=5% (1 pacjent), PR=10% (2 pacjentów), mediana czasu odpowiedzi- 8,3 miesiąca, mediana OS- 20,5 miesiąca;</p> <p><b>Fotemustyna z radioterapią:</b></p> <p><b>FM vs FM+IR</b></p> <p><u>Mornex et al.,2003 w grupie FM:</u> (N=27) <b>vs grupie FM+IR:</b> (N=30):</p> <p>ORR=3,7% vs 6,6%, CRR=7,4% vs10%, mediana czasu odpowiedzi- 1,6 vs 1,8 miesiąca mediana OS- 2,8 vs 3,4 miesiąca.</p> <p><b>Badania jednoramienne:</b></p> <p><u>Brockner et al.,1996 FM+IR</u> (N= 12) ORR=33%, CR=0%, PR=33% (4 pacjentów), CRR=33%, mediana OS- 4 miesiące;</p> <p><u>Ulrich et al.,1999 FM+IR</u> (N=12) ORR,CR,PR- brak danych; CRR=58,3% (4 pacjentów CR, 3 pacjentów PR), mediana czasu odpowiedzi- 4,2 miesiąca, mediana OS- 3,4 miesiąca;</p> <p><b>BEZPIECZEŃSTWO:</b></p> <p>FM była dobrze tolerowana u większości chorych. Działania niepożądane leku wystąpiły głównie w fazie indukcji leczenia i dotyczyły szczególnie zaburzeń hematologicznych: leukopenia wystąpiła u ok 70-75% chorych, w tym w stopniu 3 lub 4 u 24-46%. Trombopenia wystąpiła u 65-94%, w tym w stopniu 3 lub 4 u 33-43%, anemię w stopniu 3 lub 4 obserwowano u 3-5% chorych. Obserwowano też umiarkowaną toksyczność leku w zakresie: nudności, wymiotów (1 i 2 stopień), reakcje w miejscu podania, ból brzucha, biegunki i astenię. U 5-29% chorych wystąpiło podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych.</p> <p><b>WNIOSKI:</b></p> <p>Ze względu na lipofilność i zdolności do przekraczania bariery krew-mózg przez FM odnalezione badania potwierdziły skuteczność tego leku w leczeniu czerniaka szczególnie z przerzutami do mózgu.</p> <p>Jednakże wpływ ocenianego leku na przeżycie pacjentów, całkowitą remisję oraz czas odpowiedzi na leczenie był niewie ki. W zakresie bezpieczeństwa FM wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa, z toksycznością pochodzenia hematologicznego, tj. trombocytopenią i leukopenią.</p>

WIN-windezyna, CIS – cisplatyna, TM – tamoksifen, TMZ – temozolomid, BEW – bewacyzumab, IR – ang. *irradiation* – radioterapia

#### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono dwa badania pierwotne Daponte 2013 i Avril 2004, które dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa terapii fotemustyną u chorych z czerniakiem złośliwym, z lub bez przerzutów do mózgu.

Włączone badania były randomizowane, otwarte, III fazy, z grupą kontrolną. Oceniono je na 3 z 5 punktów w skali Jadad. Populacja badana obejmowała chorych z histopatologicznie potwierdzoną, rozsianą postacią czerniaka, z przerzutami lub bez do mózgu, ze średnią wieku chorych powyżej 50 lat. Kryteria włączenia do badań były zbliżone, ograniczały udział w badaniu chorych z zaburzoną funkcją szpiku kostnego, wątroby i nerek, jednocześnie stosujących chemioterapię, immunoterapię bądź radioterapię, oraz z przewidywaną długością życia poniżej 3 m-ca.

W badaniu Avril 2004 porównywano monoterapię fotemustyną z monoterapią dakarbazyną, natomiast w badaniu Daponte 2013 stosowano schematy wielolekowe: FM+DTIC vs FM+DTIC+INF vs DTIC vs DTIC+INF. Wyniki przedstawiono łącznie dla obu grup z fotemustyną. W obu badaniach fotemustyna stosowana była w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>.

W badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak OS, PFS (ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby), odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii.

Szczegółowa charakterystyka włączonych publikacji znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
Avril 2004	<p><b>FM+DTIC N=229</b></p> <p><b>Wiek</b> FM: 56,5 (25-79) DTIC: 55,0 (18-77)</p> <p><b>Odsetek mężczyzn</b> FM: 61,6% DTIC: 64,1%</p> <p><b>Skala ECOG:</b> FM: 0- 64,3%; 1- 33,9%; ≥2- 1,8% DTIC: 0- 68,4%; 1- 28,2%; ≥2- 2,6%; <b>brak danych-</b> 0,9%</p> <p><b>Przerzuty do mózgu:</b> FM: 22 (19,6%) DTIC: 21 (18,4%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-75 lat z histopatologicznie potwierdzonym, nie-ocznym, rozsiałym czerniakiem złośliwym, z lub bez przerzutów do mózgu.</li> <li>Co najmniej jedna mierzalna zmiana</li> <li>Wynik w skali ECOG ≤1</li> <li>Oczekiwana długość życia &gt; 3 m-ce</li> <li>WBC ≥ 4 000/mm<sup>3</sup></li> <li>NEUT ≥ 2 000/mm<sup>3</sup></li> <li> płytki krwi ≥ 100 000/mm<sup>3</sup></li> <li>hemoglobina ≥ 110g/l</li> <li>bilirubina w normie</li> <li>transaminaza i fosfataza alkaliczna ≤ 2,5x dopuszczalny górny limit (UNL) lub 2,6-5,0x UNL w przypadku przerzutów do wątroby</li> <li>kreatynina &lt; 1,5 x UNL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsza chemioterapia lub immunoterapia (poza leczeniem wspomagającym zakończonym co najmniej miesiąc przed randomizacją)</li> <li>wcześniejsza radioterapia (ostatnia dozwolona radioterapia 4 tygodnie przed randomizacją)</li> <li>wcześniejsza radioterapia mózgu lub kompletne usunięcie występujących guzów mózgu (przerzuty czerniaka do mózgu musiały być nieoperacyjne)</li> </ul>	<p><b>FM (n=112)</b></p> <p>Terapia indukcyjna: 100mg/m<sup>2</sup> raz w tyg. przez 3 tygodnie, następnie 5-tygodniowa przerwa.</p> <p>Terapia podtrzymująca: 100mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności.</p> <p>Dozwolone było stosowanie środków przeciwwymiotnych.</p>	<p><b>DTIC (n=117)</b></p> <p>Terapia indukcyjna: 250 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 5 kolejnych dni, co 4 tyg. (łącznie 2 cykle).</p> <p>Terapia podtrzymująca: 250 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 5 kolejnych dni, co 4 tyg. aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności.</p> <p>Dozwolone było stosowanie środków przeciwwymiotnych.</p>	<p>RCT (stratyfikacja wg kraju, obecności przerzutów do mózgu, metody oceny przerzutów do mózgu), prospektywne, otwarte, międzynarodowe (19 ośrodków w 7 krajach EU);</p> <p>3/5 pkt w skali Jadad</p> <p>Pacjentów włączano do badania od 02.1998 r. do 10.2000 r.</p>	<p><b>ORR- overall response rate</b>- całkowity współczynnik odpowiedzi na leczenie</p> <p><b>TTP- time to progression</b> - czas do progresji na leczenie</p> <p>Czas do wystąpienia przerzutów do mózgu (u pacjentów, u których wcześniej nie wystąpiły)</p> <p><b>OS – overall survival</b> – przeżycie całkowite</p> <p><b>QoL</b> – jakość życia (kwestionariusz QLQ-C30)</p> <p><b>AE</b> – zdarzenia niepożądane</p>
Daponte 2013	<p><b>(A) FM+DTIC</b> <b>(B) FM+DTIC+IFN</b> <b>(C) DTIC</b> <b>(D) DTIC+IFN</b> <b>N= 260</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci dorośli (&gt;18 lat) z histopatologicznie potwierdzonym czerniakiem złośliwym w zaawansowanym stadium lub po operacji.</li> <li>Wynik w skali ECOG 0-2</li> <li>Pacjenci nieoperacyjni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie operacyjne wcześniej niż 3 tyg.</li> <li>Pacjenci wymagający radioterapii paliatywnej w czasie badania.</li> <li>Ciąża lub laktacja</li> <li>Pacjenci z rozpoznaną</li> </ul>	<p><b>FM + DTIC (n=64)</b> FM 100mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu i DTIC 900mg/m<sup>2</sup> i.v. w 2. dniu powtarzane w 3-tygodniowych cyklach.</p> <p><b>FM + DTIC + IFNα2b (n=68)</b> FM 100mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu i</p>	<p><b>DTIC (n=70)</b> DCIT 900mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu powtarzane w 3-tygodniowych cyklach.</p> <p><b>DTIC + IFNα2b (n=58)</b> DTIC 900mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu powtarzane w 3-tygodniowych</p>	<p>RCT (stratyfikacja wg ECOG, miejsca przerzutów), prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>3/5 pkt w skali</p>	<p><b>OS- przeżycie całkowite</b></p> <p><b>PFS- progression-free survival</b>- przeżycie wolne od progresji choroby</p>

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
	<p><b>Wiek</b> <b>T (TOTAL):</b> 55±15 <b>A:</b> 54±13 <b>B:</b> 50±15 <b>C:</b> 59±15 <b>D:</b> 56±14</p> <p><b>Odsetek mężczyzn</b> <b>T:</b> 60% <b>A:</b> 66% <b>B:</b> 51% <b>C:</b> 60% <b>D:</b> 66%</p> <p><b>Skala ECOG</b> <b>T:</b> 0-74% ; 1-22% ; 2- 3%; <b>brak danych</b>-1% <b>A:</b> 0-70% ; 1-25% ; 2-3%; <b>brak danych</b>-2% <b>B:</b> 0-76% ; 1-18% ; 2-6%; <b>brak danych</b>-0% <b>C:</b> 0-79% ; 1-20% ; 2-1%; <b>brak danych</b>-0% <b>D:</b> 0-71% ; 1-26% ; 2-2%; <b>brak danych</b>-2%</p> <p><b>Przerzuty do mózgu:</b> <b>T:</b> 13% <b>A:</b> 17% <b>B:</b> 19% <b>C:</b> 6% <b>D:</b> 9%</p>	<p>oraz nie kwalifikujący się do lokalnej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek.</li> <li>• Oczekiwana długość życia&gt;3 m-ce</li> <li>• Pacjenci nie podlegający wcześniej leczeniu; paliatywna radioterapia przed rozpoczęciem badania była dozwolona.</li> </ul>	<p>chorobą HIV, wcześniejszymi lub aktualnymi chorobami nowotworowymi (z wyjątkiem wyleczonego chirurgicznie raka szyjki macicy lub raka płaskonabłonkowego skóry).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni wcześniej chemoimmunoterapią,</li> <li>• Jednoczesne stosowanie innych eksperymentalnych leków, chemioterapii, immunoterapii, terapii hormonalnej, radioterapii</li> </ul>	<p>DTIC 900mg/m<sup>2</sup> i.v. w 2. dniu powtarzane w 3-tygodniowych cyklach IFNα2b 5 MUI 3 razy/tydzień</p>	<p>cyklach IFNα2b 5 MUI 3 razy/tydzień.</p>	<p>Jadad</p> <p>Pacjentów włączano do badania od 03.2002 r. do 07.2007 r.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie: <b>CR, PR, ORR</b> <b>Bezpieczeństwo terapii</b></p>

MUI – milion jednostek

W badaniach włączonych do analizy wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FM vs DTIC pod względem najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej w populacji ITT (*ORR-overall response rate*) oraz najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie w populacji bez przerzutów do mózgu w *baseline*. Współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej wyniósł 15,2% w grupie FM oraz 6,8% w grupie DTIC ( $p=0,043$ ), a w populacji bez przerzutów do mózgu w *baseline* równy był 17,8% i 7,6% odpowiednio ( $p=0,04$ ).

Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, nie mniej jednak u pacjentów leczonych FM obserwowano dłuższe przeżycie całkowite niż u chorych leczonych dakarbazyną (7,3 msc vs 5,6 msc), wyższy współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie, odsetek całkowitej oraz częściowej odpowiedzi, stabilizację choroby. W badaniu Daponte 2013 chorzy leczeni schematami z FM uzyskali niższą medianę przeżycia całkowitego oraz wartość ORR ogółem. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie jakości życia chorych, ocenianej po fazie indukcji względem początku badania.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy

Punkty końcowe	Avril 2004			Daponte 2013			
	FM N=110 pop ITT =112	DTIC N=100 pop ITT =117	Wynik analizy	FM+DTIC±IFN N=132	DTIC±IFN N=128	Wynik analizy	
Mediana OS, msc (95% CI) pop ITT	7,3 (6,01 – 8,84)	5,6 (5,03-6,54)	$p=0,067$	7,9 (6,6-10,2)	8,6 (6,3-10,4)	$p= 0,28$ ; HR = 0,93 (0,71-1,21)	
Mediana PFS (95% CI) pop ITT	-	-	-	2,7 (2,4-3,8)	2,5 (2,3-3,7)	$p=0,55$ ; HR = 0,93 (0,72-1,21)	
ORR ogółem (95% CI) pop ITT	-	-	-	24% (17-32)	26% (18-33)	$p=0,87$	
ORR po fazie indukcji	pop badana	13,6%	6,3%,	$p=0,069$	-	-	-
	pop ITT	13,4%	6,0%	$p=0,057$	-	-	-
Najlepszy ORR w fazie podtrzymującej (95% CI)	pop badana	15,5%	7,2%	$p=0,053$ , OR=2,35, (0,97-5,71)	-	-	-
	pop ITT	<b>15,2%</b>	<b>6,8%</b>	<b><math>p=0,043</math></b>	-	-	-
ORR w 3 msc	26,5%	16,4%	-	-	-	-	
ORR w 6 msc	17%	9%	-	-	-	-	
ORR w 12 msc	9%	0%	-	-	-	-	
Najlepszy ORR w pop bez przerzutów do mózgu w <i>baseline</i> , (n/N)	<b>17,8% (16/90)</b>	<b>7,6% (7/92)</b>	<b><math>p=0,04</math></b>	-	-	-	
Najlepszy ORR w pop z przerzutami do mózgu w <i>baseline</i>	5,0%	5,3%	-	-	-	-	
CR w pop ITT	2,7%	0,9%	-	-	-	-	
PR w pop ITT	12,5%	6,0%	-	-	-	-	
Choroba stabilna w pop ITT	17,0%	14,5%	-	-	-	-	
Progresja choroby w pop ITT	66,1%	73,5%	-	-	-	-	
Mediana odpowiedzi na leczenie, msc (95% CI)	5,8 (4,7 – nie wyznaczono)	6,9 (6,9-11,76)	$p=0,742$	-	-	-	
Mediana TTP	1,8 (1,71 – 1,91)	1,9 (1,84-2,0)	$p=0,139$	-	-	-	
Przerzuty do mózgu w pop bez przerzutów w <i>baseline</i> , n (%)	16 (18%)	21 (23%)	-	-	-	-	

Punkty końcowe	Avril 2004			Daponte 2013		
	FM N=110 pop ITT =112	DTIC N=100 pop ITT =117	Wynik analizy	FM+DTIC±IFN N=132	DTIC±IFN N=128	Wynik analizy
Mediana czasu do wystąpienia przerzutów do mózgu msc (95% CI)	22,7 (9,62 – 23,33)	7,2 (6,28 – 11,7)	p=0,059	-	-	-
Zmiana ogólnej jakości życia po fazie indukcji, średnia (SE)	-2,03 (2,17)	0,36 (2,60)	-	-	-	-
Zmiana funkcjonowania fizycznego po fazie indukcji średnia (SE)	-4,16 (2,14)	-6,5 (2,79)	-	-	-	-
Zmiana ograniczeń funkcjonowania po fazie indukcji średnia (SE)	-2,01 (2,96)	-6,39 (4,10)	-	-	-	-
Zmiana funkcjonowania społecznego po fazie indukcji średnia (SE)	-1,67 (2,77)	-3,65 (3,64)	-	-	-	-
Zmiana współczynnika zmęczenia po fazie indukcji średnia (SE)	6,96 (2,72)	10,5 (3,3)	-	-	-	-
Zmiana współczynnika wymiotów i nudności po fazie indukcji średnia (SE)	5,62 (2,33)	5,94 (2,28)	-	-	-	-
Zmiana współczynnika bólu po fazie indukcji średnia (SE)	-3,21 (2,95)	1,83 (3,11)	-	-	-	-

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

W badaniach włączonych do analizy klinicznej wykazano, że wśród chorych leczonych fotemustyną w monoterapii istotnie statystycznie częściej względem monoterapii dakarbazyną występowały takie zdarzenia niepożądane jak: leukopenia 3. stopnia (RR=13,00 [95% CI: 3,16, 53,47], RD=0,21 [95% CI: 0,13, 0,30]), neutropenia w 3 (RR=14,00 [95% CI: 3,42, 57,37], RD=0,23 [95% CI: 0,15, 0,32]) i 4 stopniu (RR=7,25 [95% CI: 2,64, 19,95], RD=0,22 [95% CI: 0,14, 0,31]) oraz trombocytopenia w 3 (RR=51,00 [95% CI: 3,14, 827,58], RD=0,22 [95% CI: 0,15, 0,30]) i 4 stopniu (RR=3,29 [95% CI: 1,47, 7,35], RD=0,14 [95% CI: 0,06, 0,23]). Dla leukopenii w 3 stopniu, neutropenii w 3 lub 4 stopniu oraz trombocytopenii w 4 stopniu wartość współczynnika NNH wyniosła 4, co oznacza, że podanie FM 4 pacjentom spowoduje wystąpienie tych zdarzeń u 1 pacjenta. W przypadku trombocytopenii NNH wyniósł 7, co oznacza, że podanie FM 7 pacjentom spowoduje wystąpienie tych zdarzeń u 7 z nich. Chorzy z grupy DTIC istotnie statystycznie częściej przerywali udział w badaniu z powodu progresji choroby, niż chorzy z grupy FM (RR=0,07 [95% CI: 0,01, 0,50]; RD=-0,13 [95% CI: -0,19, -0,06]).

W badaniu porównującym terapię złożoną w grupie FM+DTIC±IFN istotnie statystycznie częściej niż w grupie DTIC±IFN występowała trombocytopenia w 4 stopniu (RR=12,50 [95% CI: 0,71, 219,57]; RD=0,05 [95% CI: 0,01, 0,09]). Wartość NNH wyniosła 20, co oznacza, że podanie FM 20 pacjentom spowoduje wystąpienie tego zdarzenia u 1 z nich.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkty końcowe	Avril 2004					Daponte 2013				
	FM N=112	DTIC N=112	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	FM+DTIC±IFN N=129	DTIC±IFN N=124	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Przerwanie udziału w badaniu z powodu progresji choroby</b>	<b>1 (0,9%)</b>	<b>15 (13%)</b>	<b>0,07 (0,01, 0,50)</b>	<b>-0,13 (-0,19, -0,06)</b>	<b>7 (5; 16)</b>	-	-	-	-	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (2,7%)	7 (6,3%)	0,43 (0,11, 1,62)	-0,04 (-0,09, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
<b>Leukopenia w 3 stopniu</b>	<b>26 (23%)</b>	<b>2 (1,8%)</b>	<b>13,00 (3,16, 53,47)</b>	<b>0,21 (0,13, 0,30)</b>	<b>4 (3; 7)</b>	-	-	-	-	-
Leukopenia w 4 stopniu	5 (4,5%)	2 (1,8%)	2,50 (0,50, 12,62)	0,03 (-0,02, 0,07)	n/d	-	-	-	-	-
<b>Neutropenia w 3 stopniu</b>	<b>28 (25%)</b>	<b>2 (1,9%)</b>	<b>14,00 (3,42, 57,37)</b>	<b>0,23 (0,15, 0,32)</b>	<b>4 (3; 6)</b>	8 (6,2%)	5 (4%)	1,54 (0,52, 4,57)	0,02 (-0,03, 0,08)	n/d
<b>Neutropenia w 4 stopniu</b>	<b>29 (26%)</b>	<b>4 (3,7%)</b>	<b>7,25 (2,64, 19,95)</b>	<b>0,22 (0,14, 0,31)</b>	<b>4 (3; 7)</b>	4 (3,1%)	2 (1,6%)	1,92 (0,36, 10,31)	0,01 (-0,02, 0,05)	n/d
<b>Trombocytopenia w 3 stopniu</b>	<b>25 (22%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>51,00 (3,14, 827,58)</b>	<b>0,22 (0,15, 0,30)</b>	<b>4 (3; 6)</b>	4 (3,1%)	1 (0,8%)	3,84 (0,44, 33,93)	0,02 (-0,01, 0,06)	n/d
<b>Trombocytopenia w 4 stopniu</b>	<b>23 (21%)</b>	<b>7 (6,3%)</b>	<b>3,29 (1,47, 7,35)</b>	<b>0,14 (0,06, 0,23)</b>	<b>7 (4;16)</b>	<b>6 (4,7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>12,50 (0,71, 219,57)</b>	<b>0,05 (0,01, 0,09)</b>	<b>20 (11; 100)</b>
Anemia w 3 stopniu	4 (3,6%)	3 (2,7%)	1,33 (0,31, 5,82)	0,01 (-0,04, 0,05)	n/d	3 (2,3%)	0 (0%)	6,73 (0,35, 128,98)	0,02 (-0,01, 0,05)	n/d
Anemia w 4 stopniu	0 (0%)	2 (1,8%)	0,20 (0,01, 4,12)	-0,02 (-0,05, 0,01)	n/d	1 (0,8%)	0 (0%)	2,88 (0,12, 70,15)	0,01 (-0,01, 0,03)	n/d
Podwyższony poziom AST w 3 stopniu	2 (1,8%)	2 (1,9%)	1,00 (0,14, 6,98)	0,00 (-0,03, 0,03)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom AST w 4 stopniu	0 (0%)	0 (0%)	n/d	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom ALT w 3 stopniu	2 (1,8%)	4 (3,7%)	0,50 (0,09, 2,67)	-0,02 (-0,06, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom ALT w 4 stopniu	0 (0%)	0 (0%)	n/d	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej w 3 stopniu	2 (1,8%)	3 (2,8%)	0,67 (0,11, 3,91)	-0,01 (-0,05, 0,03)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej w 4 stopniu	0 (0%)	0 (0%)	n/d	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-



Punkty końcowe	Avril 2004					Daponte 2013				
	FM N=112	DTIC N=112	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	FM+DTIC±IFN N=129	DTIC±IFN N=124	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
Podwyższony poziom gamma glutamyl-transferazy w 3 stopniu	11 (10,1%)	11 (10,4%)	1,00 (0,45, 2,21)	0,00 (-0,08, 0,08)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom gamma glutamyl-transferazy w 4 stopniu	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1,00 (0,06, 15,79)	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom bilirubiny w 3 stopniu	4 (3,8%)	0 (0%)	9,00 (0,49, 165,22)	0,04 (-0,00, 0,07)	n/d	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom bilirubiny w 4 stopniu	0 (0%)	0 (0%)	n/d	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Nudności/wymioty w 3 stopniu	-	-	-	-	-	1 (0,8%)	2 (1,6%)	0,48 (0,04, 5,23)	-0,01 (-0,04, 0,02)	n/d
Nudności/wymioty w 4 stopniu	-	-	-	-	-	1 (0,8%)	0 (0%)	2,88 (0,12, 70,15)	0,01 (-0,01, 0,03)	n/d
Wymioty w 3 lub 4 stopniu	1 (0,9%)	2 (1,8%)	0,50 (0,05, 5,44)	-0,01 (-0,04, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Nudności w 3 lub 4 stopniu	0 (0%)	1 (0,9%)	0,33 (0,01, 8,10)	-0,01 (-0,03, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Gorączka neutropeniczna w 3 lub 4 stopniu	2 (1,8%)	0 (0%)	5,00 (0,24, 102,99)	0,02 (-0,01, 0,05)	n/d	1 (0,8%)	0 (0%)	2,88 (0,12, 70,15)	0,01 (-0,01, 0,03)	n/d
Astenia w 3 lub 4 stopniu	0 (0%)	1 (0,9%)	0,33 (0,01, 8,10)	-0,01 (-0,03, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Senność w 3 lub 4 stopniu	1 (0,9%)	0 (0%)	3,00 (0,12, 72,86)	0,01 (-0,02, 0,03)	n/d	-	-	-	-	-
Gorączka w 3 lub 4 stopniu	0 (0%)	1 (0,9%)	0,33 (0,01, 8,10)	-0,01 (-0,03, 0,02)	n/d	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0,96 (0,06, 15,20)	-0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Hepatotoksyczność w 3 lub 4 stopniu	0 (0%)	1 (0,9%)	0,33 (0,01, 8,10)	-0,01 (-0,03, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Infekcje w 3 lub 4 stopniu	0 (0%)	1 (0,9%)	0,33 (0,01, 8,10)	-0,01 (-0,03, 0,02)	n/d	-	-	-	-	-
Biegunka w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Biegunka w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d

Punkty końcowe	Avril 2004					Daponte 2013				
	FM N=112	DTIC N=112	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	FM+DTIC±IFN N=129	DTIC±IFN N=124	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
Zapalenie jamy ustnej w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zapalenie jamy ustnej w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia neurologiczne w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia neurologiczne w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Utrata włosów w 3 stopniu	-	-	-	-	-	1 (0,8%)	2 (1,6%)	0,48 (0,04, 5,23)	-0,01 (-0,04, 0,02)	n/d
Utrata włosów w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0(0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia pracy serca w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia pracy serca w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia w obrębie wątroby w 3 stopniu	-	-	-	-	-	3 (2,3%)	1 (0,8%)	2,88 (0,30, 27,35)	0,02 (-0,02, 0,05)	n/d
Zaburzenia w obrębie wątroby w 4 stopniu	-	-	-	-	-	2 (1,6%)	0 (0%)	4,81 (0,23, 99,15)	0,02 (-0,01, 0,04)	n/d
Zaburzenia w obrębie nerek w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia w obrębie nerek w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia w obrębie płuc w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Zaburzenia w obrębie płuc w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Reakcje alergiczne w 3 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d
Reakcje alergiczne w 4 stopniu	-	-	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	ne	0,00 (-0,02, 0,02)	n/d

n/d – nie dotyczy; ne - ang. *not established* – nie wyznaczono

#### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania fotemustyny na stronach URPL, EMA i FDA. Poniżej zaprezentowano informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mustophoran.

Fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej 100 000/mm<sup>3</sup> oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm<sup>3</sup>. Przed każdym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych.

Skojarzenia dużych dawek dakarbazyny z fotemustyną zwiększa ryzyko toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Nie należy stosować tych produktów jednocześnie. Należy zachować przerwę wynoszącą jeden tydzień między ostatnim podaniem fotemustyny i pierwszym dniem kursu leczenia dakarbazyną

W czasie badań klinicznych obserwowano działania niepożądane dotyczące głównie układu krwiotwórczego. To toksyczne działanie leku jest opóźnione i charakteryzuje się: niedokrwistością (14%), trombocytopenią (40,3%) i leukopenią (46,3%) z największymi spadkami (nadir) występującymi po 4 do 5 tygodni i 5 do 6 tygodni po podaniu pierwszej dawki w leczeniu początkowym. Może wystąpić pancytopenia. U osób w podeszłym wieku może być obserwowane zwiększone toksyczne działanie na krew i na układ pokarmowy.

Działania niepożądane wymienione poniżej, zostały sklasyfikowane według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16. Tabelaaryczna lista działań niepożądanych produktu leczniczego Mustophoran

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: trombocytopenia, leukopenia (stopnia 3-4), niedokrwistość (stopnia 3-4).
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: przemijające zaburzenia neurologiczne bez następstw (zaburzenia świadomości, parestezje, brak smaku).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: nudności, wymioty w ciągu 2 godzin po wstrzyknięciu. Często: biegunka, ból brzucha.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: przemijające zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: świąd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: epizod gorączki, podrażnienie żyły w miejscu wstrzyknięcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często: umiarkowane, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Nieznana częstość: zapalenie wątroby
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podczas leczenia skojarzonego z dakarbazyną obserwowano rzadkie przypadki toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych).
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Stosowanie środków przeciwnowotworowych, a szczególnie środków alkilujących, było związane z potencjalnym ryzykiem zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Po dużych, skumulowanych dawkach donoszono o rzadkich przypadkach dotyczących fotemustyny, stosowanej w skojarzeniu, lub nie, z innymi chemioterapiami, z radioterapią lub bez radioterapii.

Źródło: ChPL Mustophoran

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wg eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] „nie ma wskazań do finansowania leczenia fotemustyną chorych na zaawansowane czerniaki skóry w ramach świadczeń gwarantowanych. Pomimo, że jest to lek, który wykazuje aktywność w leczeniu przerzutowych czerniaków skóry, również z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, jak i w przerzutowych czerniakach gałki ocznej (większy odsetek odpowiedzi niż dakarbazyna), to odsetki odpowiedzi ogółem są niewielkie, z jedynie pojedynczymi całkowitymi remisjami choroby, a długość trwania odpowiedzi krótkotrwała. Nie ma dowodów na przedłużenie przeżyć chorych przy stosowaniu fotemustyny. Obecnie dostępne są leki nowej generacji w leczeniu zaawansowanych czerniaków o udowodnionej poprawie przeżyć i znacznym odsetku korzyści klinicznych z leczenia, które wymagają finansowania ze środków publicznych (inhibitory BRAF, przeciwciała anty-CTLA4, a w przyszłości anty-PD1).”

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Mustophoran (fotemustyna) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg, we wskazaniu: czerniak złośliwy.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 9 sierpnia 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna we wskazaniu czerniak złośliwy, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

#### Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę 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.

U dorosłych zachorowalność na czerniaka stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory, a jej częstość wzrasta z każdym rokiem średnio o 7–8%. Mediana wieku zachorowania u obu płci wynosi około 50 lat. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na ten nowotwór wynosi około 6/100 tys., co odpowiada około 2400 zachorowaniom rocznie (mężczyźni — ok. 1100, kobiety — ok. 1300). Dane epidemiologiczne wykazują na wysoką dynamikę wzrostu liczby zachorowań w ostatnich latach (niemal 3-krotny wzrost w latach 1982–2002).

W przypadku rozlanego czerniaka złośliwego zaleca się resekcję ognisk przerzutowych, zwłaszcza gdy są operacyjne, ograniczone do jednego narządu i wystąpiły w okresie dłuższym niż rok od leczenia radykalnego.

Jako opcja leczenia wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku

zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja lub infuzja), oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowanie tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują DTIC w monoterapii lub w schematach.

### Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii eksperta klinicznego w Polsce i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są dakarbazyna, wemurafenib i ipilimumab.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono ostatecznie dwa badania pierwotne Daponte 2013 i Avril 2004 oraz przegląd niesystematyczny badań pierwotnych dla fotemustyny Quereux 2011, wskazany przez eksperta klinicznego.

Wnioski przedstawione przez autora przeglądu Quereux 2011 wskazywały, że ze względu na lipofilność i zdolności do przekraczania bariery krew-mózg przez FM odnalezione badania potwierdziły skuteczność tego leku w leczeniu czerniaka szczególnie z przerzutami do mózgu. Jednocześnie wpływ ocenianego leku na przeżycie pacjentów, całkowitą remisję oraz czas odpowiedzi na leczenie był niewielki. W zakresie bezpieczeństwa FM wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa, z toksycznością pochodzenia hematologicznego, tj. trombocytopenią i leukopenią.

Odnalezione pierwotne badania randomizowane dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa fotemustyny stosowanej u chorych na czerniaka rozlanego z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu. W pierwszym z nich FM stosowana w monoterapii porównywana była z dakarbazyną (DTIC) również podawaną w monoterapii, z kolei w badaniu Daponte 2013 stosowano schematy wielkolekowe FM+DTIC±IFN vs DTIC±IFN.

W badaniu Avril 2004 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FM vs DTIC pod względem najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR- *overall response rate*) w fazie podtrzymującej w populacji ITT oraz najlepszej całkowitej odpowiedzi na leczenie w populacji bez przerzutów do mózgu w *baseline*. Współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej wyniósł 15,2% w grupie FM oraz 6,8% w grupie DTIC,  $p=0,043$ , a w populacji bez przerzutów do mózgu w *baseline* równy był 17,8% i 7,6% odpowiednio,  $p=0,04$ .

Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, nie mniej jednak u pacjentów leczonych FM obserwowano dłuższe przeżycie całkowite niż u chorych leczonych dakarbazyną (7,3 msc vs 5,6 msc), wyższy współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie, odsetek całkowitej oraz częściowej odpowiedzi, stabilizację choroby. W badaniu Daponte 2013 chorzy leczeni schematami z FM uzyskali niższą medianę przeżycia całkowitego oraz wartość ORR ogółem. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie jakości życia chorych, ocenianej po fazie indukcji względem początku badania.

### Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że wśród chorych leczonych fotemustyną w monoterapii istotnie statystycznie częściej względem monoterapii dakarbazyną występowały takie zdarzenia niepożądane jak: leukopenia 3. stopnia (RD=0,21 (95% CI: 0,13, 0,30)), neutropenia w 3 (RD=0,23 (95% CI: 0,15, 0,32)) i 4 stopniu (RD=0,22 (95% CI: 0,14, 0,31)) oraz trombocytopenia w 3 (RD=0,22 (95% CI: 0,15, 0,30)) i 4 stopniu (RD=0,14 (95% CI: 0,06, 0,23)). Chorzy z grupy DTIC istotnie statystycznie częściej przerywali udział w badaniu z powodu progresji choroby, niż chorzy z grupy FM (RD=-0,13 (-0,19, -0,06)).

W badaniu porównującym terapię złożoną w grupie FM+DTIC±IFN istotnie statystycznie częściej niż w grupie DTIC±IFN występowała trombocytopenia w 4 stopniu (RD=0,05 (0,01, 0,09)).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania fotemustyny na stronach URPL, EMA i FDA. W Charakterystyce Produktu Leczniczego określono, że fotemustynę można stosować jedynie wtedy, gdy liczba płytek krwi wynosi przynajmniej  $100\ 000/\text{mm}^3$  oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej  $2\ 000/\text{mm}^3$ . Przed każdym podaniem należy przeprowadzać badania morfologiczne krwi i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę w zależności od uzyskanych wyników hematologicznych. Skojarzenia dużych dawek dakarbazyny z fotemustyną zwiększa ryzyko toksycznego działania na płuca (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Nie należy stosować tych produktów jednocześnie.

## Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

## Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu rozlanego czerniaka złośliwego z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Sześć z odnalezionych rekomendacji wymieniało fotemustynę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (ESMO 2012, EDF, EADO, EORTC 2012; SAKK 2011, AHRQ 2010; NZGG 2009; GCS, DDG 2008), a 2 spośród nich, ESMO 2012 oraz AHRQ 2010, zalecały stosowanie fotemustyny w wybranych przypadkach (gdy terapie celowane nie są dostępne). Rekomendacja organizacji SAKK 2011 nie zaleca biochemioterapii, tj. IL-2 i/lub INF alfa z chemioterapeutykami, w tym z fotemustyną.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, że podstawową opcją leczenia w początkowym stadium choroby jest chirurgiczne usunięcie czerniaka i jego przerzutów. Jako leczenie wymieniana jest też radioterapia, szczególnie pooperacyjna lub w przypadku, gdy leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte. W kolejnych stadiach choroby, w przypadku zaawansowanych zmian rekomendowana jest chemioterapia lokoregionalna (perfuzja luz infuzja) oraz interferon alfa-2b lub pegylowany interferon alfa-2b jako leczenie uzupełniające.

Jako leczenie systemowe w przypadku czerniaka w stadium z przerzutami stosowana jest chemioterapia systemowa. Wytyczne kliniczne najczęściej rekomendują stosowanie ipilimumabu lub wemurafenibu (u chorych z mutacją BRAF), a w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków jako podstawową opcję leczenia wskazują DTIC – dakarbazynę (CMKP 2011, BAD 2010) w monoterapii lub w schematach. Wśród innych leków stosowanych w rozlanym nieoperacyjnym czerniaku wymieniane są najczęściej: temozolomid, imatynib (w przypadku mutacji c-KIT), taksany, fotemustyna, pochodne platyny, inne cytokiny (IFN, IL-2), treosulfan, gemcytabina (w przypadku zaawansowanego czerniaka łączówki i jego przerzutów).

Polskie rekomendacje kliniczne (PUO 2011, CMKP 2011, oraz zalecenia Konsultanta Krajowego z 2013/2011 r.) wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozlanym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę.

W rekomendacjach wymieniane są schematy wielolekowe, stosowane z lub bez IL-2 lub interferonem alfa, takie jak: DVC: dakarbazyna, windezyna, cisplatyna, DBC: dakarbazyna, karmustyna, cisplatyna, BHD: karmustyna, hydroksymocznik, dakarbazyna, BOLD: bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dakarbazyna, CarboTax: karboplatyna, paklitaksel, GemTreo: gemcytabina, treosulfan.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – HAS z 2006 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu we Francji.

## Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Produkt leczniczy Mustophoran (fotemustyna) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Zgodnie z danymi NFZ fotemustyna w 2012 r. stosowana była u 13 pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego, a w 2013 r. (dane do kwietnia) produkt ten podawany był 7 chorym w tym wskazaniu. Zgodnie z wyliczeniami NFZ cena zakupu fotemustyny wynosi ok. [REDAKTOWANE] za mg.

Całkowite wydatki na leczenie chorych z czerniakiem złośliwym za pomocą chemioterapii w Polsce w 2012 r. wyniosły ok. 2,3 mln PLN, z czego refundacja FM stanowiła ok. 113 tys. PLN. Do kwietnia 2013 r. wydatki te wynosiły odpowiednio ok. 1,7 mln PLN oraz ok. 52 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie ipilimumabu, ok. 2,0 mln PLN w 2012 r. oraz ok. 1,5 mln do kwietnia 2013 r.

W wyniku przeglądu zasobów Internetu odnaleziono informację o refundacji fotemustyny w 3 krajach Unii Europejskiej (Czechy, Węgry i Słowacja) oraz w Australii. Spośród odnalezionych danych fotemustyna najtańsza była na Węgrzech, gdzie opakowanie leku kosztuje ok. 250 EUR, a najdroższa w Australii, gdzie maksymalna cena za opakowanie wynosi ok. 2 300 \$ (z czego pacjent dopłaca ok. 36 \$).

## 8. Piśmiennictwo

<b>Balcerska 2011</b>	Anna Balcerska, Ewa Bień, <i>Wybrane nowotwory rzadko występujące, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> — 2011 r.
<b>AHRQ 2010</b>	Olson JJ et al. The role of emerging and investigational therapies for metastatic brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. <i>J Neurooncol.</i> 2010 Jan;96(1):115-42. <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25753&amp;search=fotemustine+">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25753&amp;search=fotemustine+</a>
<b>AHS 2012</b>	Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Clinical practice guideline cu-012 Date Developed: March 2012
<b>Avril 2004</b>	Avril, M.F.A. (2004): Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 22:1118-1125.
<b>BAD 2010</b>	Marsden JR et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. <i>British Journal of Dermatology</i> 2010 163, pp238–256
<b>ChPL Dacarbazin Teva</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacarbazin Teva – dakarbazyna
<b>ChPL Mustophoran</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mustophoran – fotemustyna
<b>ChPL Yervoy</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy –ipilimumab
<b>ChPL Zelboraf</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf – wemurafenib
<b>CMKP 2011</b>	Meder J (red.). Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011
<b>Daponte 2013</b>	Daponte, A.S. (2013): Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-alpha in advanced malignant melanoma. <i>Journal of Translational Medicine</i> , 11: Lisa M. DeAngelis, MD; Jay S. Loeffler, MD; John de Groot, MD, i.in., Pierwotne i przerzutowe guzy mózgu rozdz. 23, str. 445-447 <a href="http://www.czelej.com.pl/images/file/fragmenty%20ksiazek/Nowotwory%20z%C5%82o%C5%9Bliwe/Nowotwory%20z%C5%82o%C5%9Bliwe%20t%20r23.pdf">http://www.czelej.com.pl/images/file/fragmenty%20ksiazek/Nowotwory%20z%C5%82o%C5%9Bliwe/Nowotwory%20z%C5%82o%C5%9Bliwe%20t%20r23.pdf</a>
<b>EDF, EADO, EORTC 2012</b>	European Dermatology Forum. Update of the Guideline on the Diagnosis and Treatment of Melanoma. <a href="http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf">http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf</a>
<b>EMA</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
<b>ESMO 2012</b>	Dummer R et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012
<b>GCS, DDG 2008</b>	Garbe C et al. Short German guidelines: Malignant melanoma. <i>JDDG</i> • 1860-6024/2008/Suppl 1 – S9-S14
<b>HAS 2006</b>	MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) 1 flacon en verre brun de 208 mg - 1 ampoule(s) en verre de 4 ml : 331 870-2. HAS Haute Autorite de Sante. AVIS 1er février 2006
<b>Konsultant Krajowy 2013/2011</b>	Rekomendacje Konsultanta Krajowego W Chirurgii Onkologicznej stan na 1.3.2013 <a href="http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl">www.chirurgiaonkologiczna.org.pl</a> Rekomendacje Konsultanta Krajowego W Chirurgii Onkologicznej stan na 1.11.2011 <a href="http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl">www.chirurgiaonkologiczna.org.pl</a>
<b>NCCN 2013</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® Melanoma. Version 2.2013
<b>NCI 2012</b>	National Cancer Institute Melanoma Treatment (PDQ®) <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/page3/AllPages#4">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/page3/AllPages#4</a>
<b>NZGG 2009</b>	Clinical Practice Guidelines in Australia and New Zealand for the Management of Melanoma. The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Ministry of Health, New Zealand (2008)
<b>PUO 2011</b>	Rutkowski P et al. Czerniaki skóry. Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r. Via Medica Gdańsk 2011
<b>Quereux 2011</b>	Quereux, G. and Dreno, B. (2011): Fotemustine for the treatment of melanoma. <i>Expert Opin. Pharmacother.</i> , 12:2891-2904.
<b>RACGP (AFP) 2012</b>	Thompson JF et al. Melanoma. A management guide for GPs. <i>Australian Family Physician</i> Vol. 41, No. 7, July 2012
<b>Raport AOTM 054</b>	Raport AOTM-OT-4351-10/2012 <i>Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.</i> <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AWA/054_AWA_OT_4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AWA/054_AWA_OT_4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf</a>
<b>Rutkowski 2013</b>	Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Zbigniew I. Nowecki, i.in., <i>Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku</i> , <i>Przegl Dermatol</i> 2013, 100, 1–15
<b>SAKK 2011</b>	Dummer R et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2011;141:w13320
<b>W. Ruka</b>	Redakcja: Włodzimierz Ruka, Zespół autorski: Włodzimierz Ruka, Zbigniew Nowecki, <i>Czerniak skóry</i> , str 322-300