



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 216/2013 z dnia 14 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: fotemustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.43 z rozszerzeniami.*

**Uzasadnienie**

*Fotemustyna jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu rozsianego złośliwego czerniaka z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu. We wnioskowanych wskazaniach (leczenie czerniaka) lek wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólnej choroby i nie wpływa na przeżycie całkowite chorych, a dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia. W omawianym stanie chorobowym 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 dakarbazynę.*

**Przedmiot wniosku**

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

Fotemustyna jest dostępna w postaci preparatu Mustophoran<sup>®</sup>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg 1 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990480111. Kod ICD-10: C.43 wraz z rozszerzeniami odnosi się do czerniaka skóry.

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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

**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.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Fotemustyna (FM) jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu rozlanego złośliwego czerniaka z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) 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 u obrębie OUN, bez wpływu na kontrolę ogólną choroby ani przeżycie całkowite chorych.

### **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 wskazany przez eksperta klinicznego niesystematyczny przegląd badań pierwotnych dla fotemustyny (Quereux 2011).

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 punkcie początkowym badania. 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 punkcie początkowym badania 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/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.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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 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 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 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 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. [ ] 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 AUD (z czego pacjent dopłaca ok. 36 AUD).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-32/2013, Mustophoran (fotemustyna) proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć 208 mg we wskazaniu: czerniak złośliwy, wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Amgen Europe B.V., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania, Roche Registration Ltd, Wielka Brytania, Les Laboratoires SERVIER, Francja, Merck Sharp & Dohme Ltd.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków podmiotów odpowiedzialnych: Amgen Europe B.V., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania, Roche Registration Ltd, Wielka Brytania, Les Laboratoires SERVIER, Francja, Merck Sharp & Dohme Ltd.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Europe B.V., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Wielka Brytania, Roche Registration Ltd, Wielka Brytania, Les Laboratoires SERVIER, Francja, Merck Sharp & Dohme Ltd.