



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

Fotemustyna
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do
kodu ICD-10: C44.4

Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego
realizowanego w ramach programu chemioterapii
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-14/2014

Warszawa, kwiecień 2014 r.

Wykaz skrótów

AANS	– American Association of Neurological Surgeons
AE	– ang. <i>adverse event</i> - zdarzenia niepożądane
AFP	– Australian Family Physician
AHRQ	– Agency For Healthcare Research And Quality
AHS	– Alberta Health Services
AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	- ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
b/d	– brak danych
BAD	– British Association Of Dermatologists
BCNU	– karmustyna
BSC	– ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	– cisplatyna
CMKP	– Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego W Warszawie
CR	– ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRR	– ang. <i>celebral response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie przerzutów do mózgu
DDD	– ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DDG	– Deutsche Dermatologische Gesellschaft (German Society Of Dermatology)
DNA	- ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – Kwas deoksyrybonukleinowy
DTIC	– dakarbazyna
EDF	– European Dermatology Forum
EMA	– ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
ESMO	– European Society For Medical Oncology
FDA	- ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FM	– fotemustyna
GCS	– German Cancer Society
HAS	– Haute Autorité De Santé
i.v.	– ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IFN	– interferon
IL-2	– interleukina 2
IR	– ang. <i>irradiation</i> – radioterapia
KK	– Konsultant Krajowy w Chirurgii Onkologicznej
MDR	– ang. <i>median duration of response</i> – mediana czasu odpowiedzi
msc	– miesiąc
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
n/d	– nie dotyczy
NCCN	– The National Comprehensive Cancer Network
NCI	– National Cancer Institute
ne	– ang. <i>not established</i> – nie wyznaczono
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	– ang. <i>number needed-to-harm</i> – 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

SCC - łac. carcinoma spinocellulare, ang. squamous cell carcinoma

SCC - łac. carcinoma spinocellulare, ang. squamous cell carcinoma

SRCH - Stereotaktyczna RadioChirurgia

SRF - Stereotaktyczna Radioterapia Frakcjonowana

TM – tamoksifen

TMZ – temozolomid

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

WHO – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

WLR – wykaz leków refundowanych

WMD - Średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab

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: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bewacyzumab.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny	7
2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych	9
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory	10
2.2.1. Interwencje	10
2.2.2. Status rejestracyjny	11
2.2.2.1. Wskazania zarejestrowane	12
2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
3. Opinie ekspertów	13
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	14
4.1. Rekomendacje kliniczne	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	15
5. Analiza kliniczna	15
5.1. Metodologia analizy klinicznej	15
5.2. Wyniki analizy klinicznej	16
5.3. Bezpieczeństwo	16
6. Analiza ekonomiczna	17
7. Analiza wpływu na budżet	17
7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	17
8. Podsumowanie	18
8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	18
9. Załączniki	21

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

14-04-14
MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: C44.4 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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

Wnioskowana technologia medyczna:

fotemustyna

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

C44

C44.4 Nowotwór złośliwy (owłosiona skóra głowy i szyi)

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

Podmioty dla komparatorów

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrass1el
A-4866 Unterach, Austria

medac GmbH Sp. z o.o. oddział w Polsce

Teva

Pliva

Accord Healthcare Limited
Sage House
Middlesex, HA1 4HF
Wielka Brytania

Baxter Polska Sp. zo.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C44.4., z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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.)

Zlecenie z dnia 11 kwietnia 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-104/DJ/14. W toku prac wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej. Uzyskano jedną odpowiedź.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań bewacyzumabu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

C44.4

Kategoria C44.4 według systemu ICD-10 obejmuje nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy (ang. scalp) i szyi. Kategoria ta pomija takie choroby nowotworowe, jak czerniak złośliwy skóry (C43), mięsak Kaposiego (C46), oraz nowotwory dotyczące skóry narządów płciowych (C51-C52). Dwoma głównymi jednostkami chorobowymi obejmowanymi przez kod C44.4 są rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy stanowiące główną część złośliwych nowotworów skóry nie będących czerniakiem. W związku z niewystarczającą ilością informacji w literaturze dotyczących ściśle skóry owłosionej głowy i szyi opis problemu zdrowotnego dotyczyć będzie umiejscowienia powyższych chorób także na innych powierzchniach skóry (głównie twarzy).

Rak podstawnkomórkowy (basal cell carcinoma, carcinoma basocellulare, basalioma, BCC) jest najczęstszą postacią nowotworów skóry, charakteryzuje się niewielkim stopniem złośliwości i powolnym wzrostem. Nie daje przerzutów. Rak kolczystokomórkowy (squamous cell carcinoma, carcinoma spinocellulare, SCC) natomiast charakteryzuje się o wiele większą złośliwością. Ma skłonności do naciekającego wzrostu i daje przerzuty, najczęściej do węzłów chłonnych.

Czynnikami przyczyniającymi się do zachorowań na raka podstawnkomórkowego mogą być promienie słoneczne (znacznie częstsze występowanie raków w krajach o dużym nasłonecznieniu, u osób o bardzo jasnej delikatnej skórze, np. w Australii u imigrantów pochodzenia szkockiego i irlandzkiego). BCC rozwija się bądź ze stanów przedrakowych bądź w skórze uprzednio nie zmienionej. Nie ma danych dotyczących sposobu dziedziczenia i związku z antygenami zgodności tkankowej, istnieje pewna predyspozycja osobnicza i rodzinna do występowania BCC. Rak kolczystokomórkowy występuje 10 razy rzadziej niż podstawnkomórkowy, głównym punktem wyjścia dla niego są stany przedrakowe. Do zachorowań przyczyniają się również drażnienie mechaniczne (blizny pooparzeniowe, blizny potoczniowe i inne), środki chemiczne oraz przewlekłe działanie promieni słonecznych.

The American Joint Committee on Cancer przygotowało klasyfikację TNM odnoszącą się do stopniowania poziomu zaawansowania rozwoju raka podstawnkomórkowego i kolczystokomórkowego (Tabela 1).

Tabela 1: Klasyfikacja złośliwych nowotworów skóry według systemu TNM.

Cecha T – guz	Cecha N – węzły chłonne
Tx – brak możliwości stwierdzenia guza pierwotnego	Nx – brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
T0 – nie stwierdzono obecności guza pierwotnego	N0 – brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
Tis – rak przedinwazyjny	N1 – stwierdzono obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
T1 – guz o średnicy do 2 cm	Cecha M – przerzuty odległe
T2 – guz od 2 do 5 cm	Mx – brak możliwości oceny przerzutów odległych
T3 – guz większy niż 5 cm	M0 – nie stwierdzono obecności przerzutów odległych

T4 – guz naciekający struktury anatomiczne znajdujące się pod skórą	M1 – stwierdzono obecność przerzutów odległych
---	--

Źródło: Jabłońska 2002, NCI

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na nowotwory skóry (C44) w roku 2010 wyniosła około 10 tys. bez znaczącej przewagi którejkolwiek z płci. Procentowo stanowiły one 6,8% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i odpowiednio 7,5% w przypadku kobiet. Liczba chorych wzrasta regularnie z wiekiem począwszy od dwudziestego roku życia i największa jest w ósmej dekadzie życia. W przeciągu ostatnich 30 lat liczba zachorowań wzrosła w Polsce ponad dwukrotnie, w podobnym stopniu u obojga płci. Zachorowalność rośnie w każdych grupach wiekowych z wyłączeniem mężczyzn w wieku 45-64 lat.

Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii nie posiada informacji na temat przeżywalności i umieralności pacjentów chorujących na złośliwe nowotwory skóry z grupy C44. Według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych publikowanych na stronie Centrum Onkologii umieralność utrzymuje się wciąż na niskim stopniu w stosunku do ogólnej liczby zachorowań, ponadto liczba zgonów w przeciągu ostatnich 10 lat spadła trzykrotnie (Tabela 2). Oba rejestry nie przedstawiają jak Polska wypada na tle innych krajów i nie uwzględniają podziału na poszczególne jednostki chorobowe.

Tabela 2: Liczba zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 2002-2011

ROK	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zgonów (kobiety)	303	278	286	304	301	280	217	179	165	98
Liczba zgonów (mężczyźni)	268	251	284	275	275	229	201	156	130	82

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, Krajowa Baza Danych Nowotworowych

Diagnostyka i objawy kliniczne

W przypadku nowotworów skóry diagnoza to w zasadzie rozpoznanie wczesnych objawów, głównie związanych z umiejscowieniem, wyglądem i szybkością widocznych przemian zachodzących na powierzchni skóry. Podstawy rozpoznania raka podstawnokomórkowego zależą od jego odmian. Jego najczęstszą postacią, czyli rak podstawnokomórkowy guzkowy (BCC nosodum) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie na skórze charakterystycznego wału, złożonego z przeświecających guzków podobnych do perełek, a także łatwego krwawienia przy usuwaniu strupów. Najczęściej zmiany te umiejscowione są na twarzy. Rak podstawnokomórkowy wrzodziejący (BCC exulcerans, ulcus rodens) rozpoznawany jest poprzez stwierdzenie owrzodzenia o wyniosłych, wałowatych i stwardniałych brzegach, również o łatwym krwawieniu i również najczęściej na twarzy. Rak podstawnokomórkowy powierzchowny (BCC superficiale) występuje głównie na skórze tułowia i można go rozpoznać po wyraźnie odgraniczonych jego ogniskach z lekko wyniesionym wałem na obwodzie. Inne odmiany BCC (morpheiforme i cysticum) są znacznie trudniejsze do rozpoznania i w ich przypadku należy się opierać na badaniu histologicznym, przy czym tak naprawdę wszystkie odmiany wymagają potwierdzenia za pomocą takich badań. Rozpoznanie raka kolczystokomórkowego (łac. carcinoma spinocellulare, ang. squamous cell carcinoma, SCC) ustala się na podstawie stwierdzenia zmian brodawkowych lub wrzodziejących o wyraźnym nacieku podstawy. Od objawów klinicznych raka podstawnokomórkowego odróżnia go trochę szybszy przebieg, brak charakterystycznego dla BCC perełkowatego wału.

Istotne w diagnozie tych nowotworów jest ich odróżnienie od czerniaka (melanoma). W porównaniu do BCC czerniak różni się niewystępowaniem wału i znacznie szybszym wzrostem. W przypadku SCC różnica jest podobna. Jako podstawę rozróżnienia można również traktować tendencję czerniaka do powstawania na podłożach znamion.

Leczenie

Leczenie raka podstawnokomórkowego może polegać na jego usuwaniu chirurgicznym, za pomocą lasera, albo zamrażając płynnym azotem. Na drobne i powierzchowne ogniska można zalecać 5% maść 5-fluorouracylową. W większych płaskich zmianach korzystne wyniki uzyskuje się za pomocą fotodynamicznej

terapii: naświetlania laserem po miejscowym zastosowaniu silnie uczulającego na światło kwasu aminolewulinowego.

Dobre wyniki w guzkowej i powierzchniowej postaci uzyskano dzięki doogniskowemu wstrzykiwaniu interferonu beta, alfa lub gamma, w dawkach 1-3 mln j. 2-3 razy tygodniowo, w ciągu 3 tygodni. Leczenie to jest zwłaszcza wskazane w zmianach umiejscowionych w okolicach, w których zabieg chirurgiczny jest trudno dostępny.

Różne odmiany BCC różnią się opornością na powyższe odmiany leczenia. Największą wykazuje się rak podstawnkomórkowy twardzinopodobny (*BCC morpheiforme*). W przypadku mechanicznych metod (usuwanie, mrożenie) wybór odpowiedniego sposobu leczenia zależy od umiejscowienia nowotworu. Stąd na przykład w przypadku raka podstawnkomórkowego skóry owłosionej głowy nie stosuje się krioterapii.

Rak kolczystokomórkowy leczony jest również głównie za pomocą metod mechanicznych takich jak usunięcie chirurgiczne (z ewentualnym przeszczepem), głęboka krioterapia i laseroterapia. Stosowanie wyłącznie takich metod daje wysoki odsetek wyleczalności. W przypadku raków skóry wielkości od 2 do 3 centymetrów wynosi on ponad 90%.

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 lutego 2014 roku we wskazaniu C44.4 zarejestrowane zostały produkty zawierające cztery substancje lecznicze: metotreksat, dakarbazynę, cyklofosamid i cisplatynę. Są to preparaty, których zakres wskazań objętych refundacją obejmuje nowotwory złośliwe, nowotwory niezłośliwe tkanek miękkich i amyloidozę. W przypadku nowotworów złośliwych leki te dostępne są jako bezpłatne z wyjątkiem objętego ryczałtem metotreksatu.

Tabela: Lista leków refundowanych zawierających odnalezione komparatory dla fotemustyny we wskazaniu ICD-10 C44.4. Wyciąg z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 roku

Substancja Czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Odpłatność
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 20 mg/ml	120.1 Leki przeciwnowotworowe i immunostymulujące, inne immunosupresanty, metotreksat do stosowania podskórnego	Nowotwory złośliwe, inne nowotwory niezłośliwe tkanek miękkich, zażniad groniasty, amyloidoza	ryczałt
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 50 mg/ml			ryczałt
	Methotrexat-Ebewe tabl. 2,5mg 5mg 10mg	120.1 Leki przeciwnowotworowe i immunostymulujące, antymetabolity, metotreksat do stosowania doustnego		Nowotwory złośliwe- bezpłatnie Pozostałe zarejestrowane wskazania - ryczałt
	Trexan, tabl. 2,5mg 10mg			Nowotwory złośliwe- bezpłatnie Pozostałe zarejestrowane wskazania - ryczałt
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg 200 mg	1012.0 Dacarbazinum	Nowotwory złośliwe	bezpłatnie

	Detimedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji 100 mg 200 mg 500 mg 1000 mg			
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki 50 mg	117.1 Leki przeciwnowotworowe i immunostymulujące, leki alkilujące, cyklofosfamid 1010.2 cyclophosphamidum p.o.	Nowotwory złośliwe, niezłośliwe nowotwory tkanek miękkich, amyloidoza	Nowotwory złośliwe – bezpłatnie Pozostałe zarejestrowane wskazania - ryczałt
	Endoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200 mg 1000 mg	1010.2 cyclophosphamidum inj.	Nowotwory złośliwe	bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg 25 mg 50 mg	1008.0, cisplatinum	Nowotwory złośliwe	bezpłatnie
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1mg/ml			
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml			

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Populacja pacjentów kwalifikujących się do terapii fotemustyną we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwa do ustalenia ze względu na niewystarczającą ilość danych w piśmiennictwie dotyczących tak wąskiego zakresu jednostek chorobowych, jak ICD-10 C44.4. Polskie bazy danych nowotworowych nie uwzględniają statystyki wyłącznie dla nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry owłosionej głowy i szyi.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	MUSTOPHORAN, 208 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Jedna fiołka z proszkiem zawiera 208 mg fotemustyny (<i>Fotemustinum</i>). Po rozpuszczeniu proszku sporządzony roztwór ma objętość 4,16 ml (200 mg fotemustyny w 4 ml roztworu).
Droga podania	infuzje
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki

	przeciwnowotworowe, alkilujące, pochodne nitrozomocznika. Kod ATC: L01AD05.
Mechanizm 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 biozoster alaniny (kwas amino-1-etylofosforowy), który umożliwia przenikanie przez barierę krew-mózg.

2.2.2. Status rejestracyjny

Tabela 1. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Pozwolenie nr 4801
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 02.03.2000 r. Data przedłużenia pozwolenia: 06.05.2010 r. 2.-.
Wnioskowane wskazanie	C44.4 nowotwór złośliwy - skóra owłosiona głowy i szyi
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Brak danych
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Rozsiany czerniak złośliwy z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Pierwotne, złośliwe guzy mózgu.
Przeciwwskazania	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
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło ChPL

Tabela 2. Kraje, w których lek jest zarejestrowany (na podstawie: <http://www.drugs.com/international/fotemustine.html> (dostęp 18.04.2014r.))

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Argentyna	Muforan	Pfizer
Chiny	Fotemustine-New Pioneer;	Asia Pioneer
	Fotemustine	Shanghai Pharma Group
Hiszpania	Mustoforan	Italfarmaco
Włochy	Muphoran	Laboratoires Thissen,,
Izrael		Servier
Austria, Australia, Belgia, Brazylia, Chiny, Francja, Grecja, Luksemburg		
Bułgaria, Czechy, Węgry, Łotwa, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja	Mustophoran	

2.2.2.1. 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.¹

2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dnia 7 maja 2014 roku Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawił Agencji dane dotyczące refundacji fotemustyny we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym. Według tych danych fotemustynę we wskazaniu C44.4 refundowano w Polsce w roku 2013 dwukrotnie dla jednego pacjenta. Zgodę udzielono na obydwie wnioski, łączna kwota refundacji wyniosła 44 960,64 zł. W roku 2012 fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu nie refundowano.

Tabela 5. Dotychczasowe Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji

Stanowisko/Rekomendacja	Uzasadnienie
<p>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.</p>	<p><u>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.</u> <u>Uzasadnienie</u> 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.</p>
<p>Rekomendacja nr 138/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.43 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</u> <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa 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. Dostępne dowody naukowe wskazują, że fotemustyna we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia (leczenie czerniaka) wykazuje niewielki wpływ na kontrolę ogólnej choroby i nie wydłuża przeżycia całkowitego chorych bardziej niż dakarbazyna. Dostępne obecnie nowe możliwości terapeutyczne dają większe szanse skutecznego leczenia. Polskie rekomendacje kliniczne oraz zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej wśród leków stosowanych w chemioterapii w rozsianym, nieoperacyjnym czerniaku wymieniają</p>

¹ ChPL Mustophoran

	<p>jedynie ipilimumab oraz dakarbazynę. Natomiast wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia we wnioskowanym stanie chorobowym 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.</p>
--	---

3. Opinie ekspertów

Na prośbę Agencji o opinię dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej, odpowiedzi udzielił prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski; Kierownik Kliniki, specjalista chirurgii onkologicznej i ogólnej, Prezes-Elekt Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Zapytanie dotyczyło słuszności finansowania leczenia fotemustyną we wskazaniu C44.4, które oznacza złośliwe nowotwory skóry owłosionej głowy i szyi z wyłączeniem czerniaka. Ekspert nie zwrócił uwagi na fakt wyłączenia czerniaka z tego kodu ICD-10 i jego ekspertyza dotyczy leczenia właśnie tej choroby. Zgodnie z jego opinią fotemustyna jest lekiem mogącym służyć wyłącznie do leczenia czerniaka, ale na podstawie dostępnych danych nie ma wskazania do finansowania tego leku w ramach świadczeń gwarantowanych. Pośrednio opinia ta daje nam odpowiedź, że nieczerniakowe nowotwory skóry owłosionej głowy i szyi tym bardziej nie są wskazaniem dla stosowania fotemustyny.

Tabela: Stanowisko eksperta klinicznego, prof. Dr hab. Med. Piotra Rutkowskiego.

Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, w podanym wskazaniu.
<p><u>Leczenie fotemustyną może dotyczyć jedynie czerniaków</u> skóry (w tym zlokalizowanych na skórze głowy i szyi). Na podstawie dostępnych danych 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 <u>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.</u> 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).</p>	<p>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).</p> <p>2. W przeprowadzonych badaniach klinicznych mediana przeżycia całkowitego przy stosowaniu fotemustyny w monoterapii (7,3 miesiąca), jak i 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 wemurafenibu, ipilimumabu czy dabrafenibu. Lek (ten 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). Fotemustyna przy przerzutach czerniaka do mózgu leczonych radioterapią wydłużała czas do progresji w obrębie OUN bez wpływu na kontrolę ogólną choroby ani przeżycia całkowite.</p> <p>3. <u>Fotemustyna nie jest rekomendowana jako lek z wyboru w leczeniu przerzutowych czerniaków ani do leczenia uzupełniającego ani innych nowotworów złośliwych skóry</u> wg zaleceń polskich (PTOK), jak również w zaleceniach ESMO lekiem referencyjnym jest dakarbazyna (przy braku</p>

	<p>wskazań do wemurafenibu lub ipilimumabu).</p> <p>Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, Weichenthal M, Neuber K, Bieber T, Gilde K, Guillem Porta V, Fra J, Bonneterre J, Saiag P, Kamanabrou D, Pehamberger H, Suflarsky J, Gonzalez Larriba JL, Scherrer A, Menu Y. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. <i>J Clin Oncol</i>. 2004 Mar 15;22(6):1118-25. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M i wsp. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2012; 23 (suppl 7) Daponte A, Signoriello S, Maiorino L, Massidda B, Simeone E, Grimaldi AM, Caracò C, Palmieri G, Cossu A, Botti G, Petrillo A, Lastoria S, Cavalcanti E, Aprea P, Mozzillo N, Gallo C, Comella G, Ascierto PA; Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG). Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-α in advanced malignant melanoma. <i>J Transl Med</i>. 2013 Feb 13;11:38. Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. <i>Melanoma Res</i>. 2003</p>
--	---

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .

4.1. Rekomendacje kliniczne

Dnia 18 kwietnia 2014 roku przeprowadzone zostało wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego skóry owłosionej głowy i szyi. W związku ze zbyt małą ilością informacji dotyczących tego specyficznego umiejscowienia nowotworu uwzględniono również rekomendacje odnoszące się do szerszej grupy umiejscowienia tych nowotworów skóry.

Przeszukano następujące bazy danych:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- National Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

Tabela . Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w złośliwych nowotworach skóry (SCC i BCC)

Autorzy rekomendacji	Przegląd rekomendacji	Rekomendacja	Fotemustyna
NGC 2010	rak kolczystokomórkowy skóry	<p>„chirurgiczne usunięcie (szczególnie z zastosowaniem chirurgii mikrograficznej metodą Mohsa) powinno być traktowane jako terapia pierwszego wyboru w leczeniu SCC. Dla niewielkich, nieprzekraczających 2 cm w obwodzie guzów chirurgiczne ich wycięcie jest skuteczne w 95% przypadków”</p> <p>„Inne techniki [radioterapia, krioterapia] mogą być równie efektywne klinicznie, wymagają jednak udziału o wiele bardziej wykwalifikowanego specjalisty”</p> <p>„Inne raportowane metody to zastosowanie imikwimodu, 5-fluorouracylu, doskórny interferon alfa i terapia fotodynamiczna. Brakuje wystarczającej ilości dowodów</p>	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.

		na skuteczność tych metod	
NCCN 2014	rak podstawnocomórkowy i kolczystocomórkowy skóry	„Chirurgiczne podejście do leczenia podstawnocomórkowego raka skóry jest często najskuteczniejszym i najefektywniejszym sposobem na osiągnięcie wyleczenia, ale biorąc pod uwagę podejście pacjenta można stosować radioterapię jako równoważne leczenie. W przypadku pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia podstawnocomórkowego raka skóry, kiedy chirurgia i radioterapia są przeciwwskazane lub niewykonalne, można zastosować leczenie 5-fluorouracylem, imikwimodem, terapią fotodynamiczną i krioterapią, chociaż metody te cechują się mniejszą skutecznością.”	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.
NCI 2013	rak podstawnocomórkowy i kolczystocomórkowy skóry	Wśród zalecanych sposobów leczenia raka podstawnocomórkowego wymienia się: chirurgiczne wycięcie, chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa, radioterapia, elektrochirurgia, kriochirurgia, terapia fotodynamiczna, 5-fluorouracyl, imikwimod i laser molekularny. Za najefektywniejszą metodę uznaje się chirurgiczne wycięcie, jego wyższą skuteczność w porównaniu metodą Mohsa, terapią fotodynamiczną, radioterapią i kriochirurgią potwierdza kilka randomizowanych badań klinicznych. Metody takie jak zastosowanie 5% 5-fluorouracylu i imikwimodu nie posiadają wystarczającej liczby dowodów (w postaci badań klinicznych) na porównywalność ich efektywności z efektywnością metod pierwszego wyboru.	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Ze względu na brak wytycznych odnoszących się bezpośrednio zastosowania fotemustyny we wskazaniu C44.4 (nowotwór złośliwy: Skóra owłosiona głowy i szyi, z wyłączeniem czerniaka) nie można było dokonać wyszukiwania dotyczącego rekomendacji finansowania ze środków publicznych..

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania fotemustyny w leczeniu nowotworów ze wskazania oznaczonego jako C44.4. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 15 kwietnia 2014 r., dodatkowo przeszukano również strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Przegląd objął również źródła takie jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych. Kryteria selekcji badań przedstawione zostały w tabelce.

Początkowo poszukiwanie prowadzono na podstawie fragmentów abstraktów i nagłówek, później rozszerzono o poszukiwanie według całości tekstów. Uwzględniono także istniejące, podawane w bazach danych istniejące synonimy wnioskowanej substancji,

Tabela. Kryteria selekcji badań.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami skóry owłosionej głowy i szyi.	Pacjenci z czerniakiem złośliwym
Interwencja	Fotemustyna	brak

Komparatory	dowolne	brak
Kryteria końcowe	Współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia, inne	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, badania retrospektywne, serie przypadków	brak
Inne kryteria	brak	brak

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania fotemustyny w rozpoznaniu: inne nowotwory złośliwe skóry: nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi.

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań fotemustyny w ocenianym wskazaniu.

5.3. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Mustophoran wynika, że do bardzo częstych działań (częściej niż u 1 na 10 pacjentów) niepożądanych zalicza się nudności i wymioty w ciągu dwóch godzin od czasu iniekcji, zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi, dreszcze, gorączka, zmiany w parametrach krwi takich jak aktywność aminotransferazy, fosfatazy, bilirubiny. Do częstych działań niepożądanych (1-10 na 100 pacjentów) zalicza się podwyższenie temperatury ciała, podrażnienie żył w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i ból brzucha. Niezbyt często (1-10 na 1000 pacjentów) występuje swędzenie, uczucie mrowienia, kłucia, zaburzenia świadomości i smaku, zwiększenie stężenia mocznika we krwi. Rzadkimi (1-10 na 10000 pacjentów) działaniami niepożądanymi są problemy z płucami obserwowane w związku z jednoczesnym stosowaniem innego leku (dakarbazyny) oraz jednoczesne zmniejszenie liczby krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi.

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/mm³ oraz (lub) liczba granulocytów wynosi przynajmniej 2 000/mm³. 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 3. Tabelaryczna 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

6. Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną fotemustyny w populacji zgodnej z wnioskowaną.

Sposób dawkowania we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwy do oszacowania, a tym samym nie jest możliwe określenie wiarygodnych kosztów terapii.

Mając na uwadze powyższe, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla populacji zdefiniowanej w zleceniu, ani pełnej, ani ograniczonej do analizy kosztów konsekwencji.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Populacja pacjentów kwalifikujących się do terapii fotemustyną we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwa do ustalenia ze względu na niewystarczającą ilość danych w piśmiennictwie dotyczących tak wąskiego zakresu jednostek chorobowych, jak ICD-10 C44.4. Polskie bazy danych nowotworowych nie uwzględniają statystyki wyłącznie dla nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry owłosionej głowy i szyi. Eksperci kliniczni nie wskazują wielkości populacji argumentując niezasadnością stosowania fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu.

Sposób dawkowania we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwy do oszacowania.

Z danych uzyskanych z NFZ wynika, że w latach 2012- 2013 ze środków publicznych finansowano produkt leczniczy fotemustyna we wnioskowanym wskazaniu C44.4 Nowotwór złośliwy - skóra owłosiona głowy i szyi w 2013 roku dla jednego pacjenta.

<i>Rok</i>	<i>Kod ICD-10</i>	<i>Nazwa substancji czynnej</i>	<i>Liczba wniosków</i>	<i>Liczba niepowtarzalnych n-rów PESEL pacjentów, dla których wnioskowano o terapię</i>	<i>Liczba wydanych zgód</i>	<i>Łączna kwota refundacji</i>
2012	C44.4	fotemustyna	0	0	0	
2013	C44.4	fotemustyna	2	1	2	44 960,64 PLN

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. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C44.4., z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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.)

Problem zdrowotny

Kategoria C44.4 według systemu ICD-10 obejmuje nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy (ang. scalp) i szyi. Kategoria ta pomija takie choroby nowotworowe, jak czerniak złośliwy skóry (C43), mięsak Kaposiego (C46), oraz nowotwory dotyczące skóry narządów płciowych (C51-C52). Dwoma głównymi jednostkami chorobowymi obejmowanymi przez kod C44.4 są rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy stanowiące główną część złośliwych nowotworów skóry nie będących czerniakiem. W związku z niewystarczającą ilością informacji w literaturze dotyczących ściśle skóry owłosionej głowy i szyi opis problemu zdrowotnego dotyczyć będzie umiejscowienia powyższych chorób także na innych powierzchniach skóry (głównie twarzy).

Rak podstawnokomórkowy (basal cell carcinoma, carcinoma basocellulare, basalioma, BCC) jest najczęstszą postacią nowotworów skóry, charakteryzuje się niewielkim stopniem złośliwości i powolnym wzrostem. Nie daje przerzutów. Rak kolczystokomórkowy (squamous cell carcinoma, carcinoma spinocellulare, SCC) natomiast charakteryzuje się o wiele większą złośliwością. Ma skłonności do naciekającego wzrostu i daje przerzuty, najczęściej do węzłów chłonnych.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na nowotwory skóry (C44) w roku 2010 wyniosła około 10 tys. bez znaczącej przewagi którejkolwiek z płci. Procentowo stanowiły one 6,8% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i odpowiednio 7,5% w przypadku kobiet. Liczba chorych wzrasta regularnie z wiekiem począwszy od dwudziestego roku życia i

największa jest w ósmej dekadzie życia. W przeciągu ostatnich 30 lat liczba zachorowań wzrosła w Polsce ponad dwukrotnie, w podobnym stopniu u obojga płci.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 lutego 2014 roku we wskazaniu C44.4 zarejestrowane zostały produkty zawierające cztery substancje lecznicze: metotreksat, dakarbazynę, cyklofosamid i cisplatynę. Są to preparaty, których zakres wskazań objętych refundacją obejmuje nowotwory złośliwe, nowotwory niezłośliwe tkanek miękkich i amyloidozę. W przypadku nowotworów złośliwych leki te dostępne są jako bezpłatne z wyjątkiem objętego ryczałtem metotreksatu.

Opis świadczenia

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.

Skuteczność kliniczna

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania fotemustyny w leczeniu nowotworów ze wskazania oznaczonego jako C44.4. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 15 kwietnia 2014 r., dodatkowo przeszukano również strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Przegląd objął również źródła takie jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

W ramach przeglądu baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania fotemustyny w rozpoznaniu: inne nowotwory złośliwe skóry: nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi.

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań fotemustyny w ocenianym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie ChPL Mustophoran:

Obserwowano działania niepożądane dotyczące głównie układu krwiotwórczego. Toksyczne działanie leku jest opóźnione i charakteryzuje się: niedokrwistością, trombocytopenią i leukopenią.

Inne bardzo często: nudności, wymioty, umiarkowane, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny

Często: podwyższenie temperatury ciała, podrażnienie żył w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i ból brzucha.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty odnoszących się do wnioskowanego wskazania.

Żadna z rekomendacji nie wymieniała fotemustyny, jako leku możliwego do zastosowania.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, że podstawową opcją leczenia jest chirurgiczne usunięcie - powinno być traktowane jako terapia pierwszego wyboru w leczeniu SCC - jest skuteczne w 95% przypadków". Inne techniki to [radioterapia, krioterapia] mogą być równie efektywne klinicznie. Inne metody leczenia to zastosowanie imikwimodu, 5-fluorouracylu, doskórny interferon alfa i terapia fotodynamiczna.

Fotemustyna nie jest wymieniana w rekomendacjach.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Produkt leczniczy Mustophoran (fotemustyna) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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 \$).

9. Załączniki

Tabela Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid) Ostatnie wyszukiwanie 22.04.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	fotemustine.mp. or exp fotemustine/	1219
2.	(fotemustine or fotemustin or muphoran or "s 10036" or s10036).mp,kw,ti,ab.	1219
3.	neoplasm.mp. or exp neoplasm/	2590114
4.	scalp/ or neck/	38318
5.	basal or squamous {Including Related Terms}	35303
6.	3 and 4 and 5	1085
7.	1 or 2	1219
8.	6 and 7	0

Tabela Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 22.04.2014

#	Hasła	Wyniki
1.	fotemustine.mp. or exp fotemustine/	216
2.	(fotemustine or fotemustin or muphoran or "s 10036" or s10036).mp,kw,ti,ab.	217
3.	neoplasm.mp. or exp neoplasm/	1384779
4.	scalp/ or neck/	15797
5.	basal or squamous {Including Related Terms}	11800
6.	3 and 4 and 5	156
7.	1 or 2	217
8.	6 and 7	0

	Hasła	Wyniki
1.	fotemustine or fotemustin or muphoran or "s 10036" or s10036	23