



Agencja Oceny Technologii Medycznych Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

Fotemustyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71

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

Raport Nr: AOTM-BP-431-20/2014

Warszawa, lipiec 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 fotemustyna

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 fotemustyna

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 fotemustyna.

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	7
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej	9
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory	9
2.2.1. Interwencje	9
2.2.2. Status rejestracyjny	9
2.2.2.1. Wskazania zarejestrowane	11
2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	11
3. Opinie ekspertów	14
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	15
4.1. Rekomendacje kliniczne	15
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	15
5. Analiza kliniczna	17
5.1. Metodologia analizy klinicznej	17
5.2. Wyniki analizy klinicznej	18
5.3. Bezpieczeństwo	26
6. Analiza ekonomiczna	30
7. Analiza wpływu na budżet	36
7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	36
8. Podsumowanie	37
8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	37
9. Załączniki	39

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

8-07-14

MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71 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):

C71 Nowotwór złośliwy mózgu

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

Bristol-Myers Squibb

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 rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD10: C71: nowotwory złośliwe mózgu.

Zlecenie 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 10 stycznia 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-120/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

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

2.1. Problem zdrowotny

C71 – nowotwór złośliwy mózgu

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów. Podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne – przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO 2007 – złośliwość nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

Stopień złośliwości nowotworów OUN wg klasyfikacji WHO	Charakterystyka
Stopień I (G-I)	Zmiany o niskim potencjale proliferacyjnym, często o charakterze dyskretnym; leczone głównie chirurgicznie.
Stopień II (G-II)	Zmiany infiltrujące, o niskiej aktywności mitotycznej, jednakże ze skłonnością do nawrotów. Niektóre typy nowotworów mogą ulec progresji do guzów o wyższym stopniu złośliwości.
Stopień III (G-III)	Zmiany o potwierdzonej histologicznie złośliwości (aktywność mitotyczna, wyraźna skłonność do infiltracji, anaplazja).
Stopień IV (G-IV)	Zmiany aktywne mitotycznie, z proliferacją naczyniową, ulegające nekrozie, związane z szybkim rozwojem choroby zarówno przedoperacyjnym, jak i po resekcji.

Epidemiologia

Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około 6/10⁵ u mężczyzn i około 5/10⁵ u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2300 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. **Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, primitive neuroectodermal tumours), gwiaździki włosowatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty innych nowotworów stwierdza się ponad 2-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne OUN.**

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okolicyrodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji (PUO 2011).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych jest badanie histologiczne. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2000 roku wyróżnia się:

- nowotwory neuroepitelialne: astrocytarne, skąpowypustkowe, wyściółkowe, glejowe mieszane, pochodzące ze spłotu naczyńwkowego, glejowe o niepewnej histogenezie, neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe, neuroblastyczne, pochodzące z mięszu szyszynki, zarodkowe z tkanki neuroepitelialnej;
- nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych: nerwiaki osłonowe, nerwiakowłókniaki, onerwiaki, złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych;
- nowotwory opon;
- chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego;
- nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych: zarodczaki, raki zarodkowe, guzy zatoki endodermalnej, raki kosmówkowe, potworniaki, mieszane nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych;
- nowotwory okolicy siodła tureckiego: czaszkogardlaki, nowotwory przysadki;
- nowotwory przerzutowe.

Badanie histologiczne guza usuniętego chirurgicznie lub materiału pobranego na drodze biopsji (otwartej, kierowanej systemem orientacji przestrzennej lub stereotaktycznej) determinuje rokowanie i leczenie.

Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego jest pomocne w diagnostyce rdzeniaka płodowego i guzów PNET, złośliwego wyściółczaka, raka spłotu naczyńwkowego, guzów embrionalnych, chłoniaków oraz guzów penetrujących do układu komorowego. W celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich badanie powinno być wykonywane przed lub przynajmniej po 3 tygodniach od zabiegu. Podejrzanie rozsiewu w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego budzą: podwyższone stężenie białka, stężenie glukozy poniżej 50 mg/ml oraz zmiany koloru i przejrzystości płynu. Pobieranie płynu drogą nakłucia lędźwiowego nie powinno być wykonywane u chorych ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym z powodu ryzyka wywołania wglóbia mózgu (PUO 2011).

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe) (PUO 2011).

Leczenie

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne (wyjątkiem jest bardzo duże prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania na podstawie obrazowych badań w nowotworach łagodnych i glejakach z typowym obrazem MR). Uzyskanie rozpoznania histologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań. Techniki stereotaktyczne umożliwiają względnie bezpieczne wykonanie biopsji również w przypadkach guzów położonych głęboko i w ważnych czynnościowo okolicach. Powikłania, najczęściej krwawienie wewnątrzczaszkowe, występują w przypadku kilku procent chorych po biopsjach stereotaktycznych, a materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskuje się w ponad 90% przypadków.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko (PUO 2011).

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 roku we wskazaniu C71 w ramach chemioterapii refundowane są technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla fotemustyny (patrz Załącznik 1.):

Tabela 2. Leki refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniu C71.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Leczenie nowotworów złośliwych mózgu	Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazineum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Thiotepanum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Temozolomid i methotrexat są refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniach obejmujących kody C71.0 do C71.9 czyli rozszerzenia do kodu C71, z wyjątkiem samego wskazania oznaczonego kodem C71 (patrz Załącznik 2.).

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznań

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	2596	2714	2632	2497	2712	2771	2678	2850	2696	2689	2805	2732	2669	2766	2776	2786

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 12.03.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

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 bioizoster alaniny (kwas amino-1-etylofosforowy), który umożliwia przenikanie przez barierę krew-mózg.

2.2.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Pozwolenie nr 4801
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 02.03.2000 r. Data przedłużenia pozwolenia: 06.05.2010 r. 2.-.

obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	C71 Nowotwór złośliwy mózgu
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Roztwór do wlewu należy przygotować bezpośrednio przed podaniem. Rozpuścić fotemustynę zawartą w fiolce w 4 ml rozpuszczalnika (jałowego roztworu alkoholu), następnie po obliczeniu dawki dla danego pacjenta, roztwór należy rozcieńczyć w minimum 250 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych, podawać w 1 godzinnym wlewie dożylnym.</p> <p>Nie rozpuszczać w 0,9% roztworze chlorku sodu (NaCl). Tak przygotowany roztwór do wlewu dożylnego należy chronić przed światłem.</p> <p><u>Monochemioterapia</u> <u>Leczenie początkowe</u>: 3 kolejne dawki z przerwami tygodniowymi, po czym należy zachować przerwę trwającą 4 do 5 tygodni. <u>Leczenia podtrzymujące</u>: 1 dawka co 3 tygodnie. Zazwyczaj stosuje się dawkę 100 mg/m² pc. <u>Chemioterapia wielolekowa</u>: 2 kolejne dawki (100 mg/m² pc.) z przerwami tygodniowymi. Po 4-5 tygodniach kontynuacja leczenia wg schematu obowiązującego dla monoterapii. <u>Leczenie skojarzone z dakarbazyną</u> Podczas jednoczesnego stosowania fotemustyny z dużymi dawkami dakarbazyny 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: <i>Początkowe leczenie</i>: • fotemustyna 100 mg/m² pc./dobę w dniu 1. i 8.; • dakarbazyna 250 mg/m² pc./dobę w dniach 15., 16., 17. i 18. - okres pięcioletniotygodniowej przerwy, następnie: <i>Leczenie podtrzymujące</i>: co 3 tygodnie: • fotemustyna 100 mg/m² pc./dobę w dniu 1.; • dakarbazyna 250 mg/m² pc./dobę w dniach 2., 3., 4. i 5.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Rozsiany czerniak złośliwy z przerzutami lub bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Pierwotne, złośliwe guzy mózgu.</p>
Przeciwwskazania	<p>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</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło ChPL

Tabela 4. 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	

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Izrael		Laboratoires Thissen,,
Austria, Australia, Belgia, Brazylia, Chiny, Francja, Grecja, Luksemburg		Servier
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 rozsianym 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

Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawił Agencji informację dotyczącą refundacji fotemustyny we wskazaniu C71.

Z danych wynika, że w latach 2011 – 2013 nie składano wniosków na refundację fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu. W latach 2011 - 2013 fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu nie refundowano.

Tabela 6. Dotychczasowe Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji

Stanowisko/Rekomendacja	Uzasadnienie
<i>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.</i>	<i>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.</i> <i>Uzasadnienie</i> <i>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.</i>
<i>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</i>	<i>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.</i> <i>Uzasadnienie rekomendacji</i> <i>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</i>

¹ ChPL Mustophoran

<p>wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>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 ogólną 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 rozsiały, nieoperacyjny czerniaku wymieniają 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>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D44.4 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie</u> świadczenia obejmującego podawanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C44.4 (nowotwór skóry owłosionej głowy i szyi) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <u>Uzasadnienie</u> Fotemustyna jest cytostatycznym, antymitotycznym, przeciwnowotworowym lekiem z grupą nitrozomocznikową przenikającym przez barierę krew-mózg. Posiada szeroki zakres działania przeciwnowotworowego i swego czasu stosowano ją w leczeniu rozsianego złośliwego czerniaka z przerzutami oraz w pierwotnych, złośliwych guzach mózgu. We wnioskowanych wskazaniach (nowotwór skóry owłosionej głowy i szyi) lek nie jest stosowany. W ramach przeglądu baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania fotemustyny w tym rozpoznaniu jak również brak jest przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących zastosowań fotemustyny w ocenianym wskazaniu.</p>
<p>Rekomendacja nr 135/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C44.4 (nowotwór złośliwy – skóra owłosiona głowy i szyi), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C44.4 (nowotwór złośliwy – skóra owłosiona głowy i szyi), jako świadczenia realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie fotemustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C44.4 (nowotwór złośliwy – skóra owłosiona głowy i szyi), jako świadczenia realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Brak jest badań dotyczących stosowania fotemustyny w rozpoznaniu: nowotwory złośliwe skóry owłosionej głowy i szyi. 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. 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.</p>

	Odnaleziono wytyczne postępowania we wnioskowanym wskazaniu nie wymieniają fotemustyny, jako opcji możliwej do zastosowania.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Brak jest przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu. Ponadto istnieją badania RCT dotyczące subpopulacji z glejakiem, w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia, w porównaniu z placebo.</p>
<p>Rekomendacja nr 93/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 (nowotwory złośliwe mózgu), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu, w populacji zgodnej z wnioskowaną.</p> <p>W ramach prac analitycznych odnaleziono dowody w postaci randomizowanych badań klinicznych, oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem (glioblastoma), stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. Wyniki badań wskazują iż w porównaniu do placebo brak jest istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 89/2011 z dnia 17 października 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie bewacyzumabu we wskazaniu leczenie guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wskazania do podawania bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych złośliwych guzów mózgu, szczególnie glejaków, wynikają z mechanizmu działania tego leku. Dostępne wyniki badań, głównie dotyczące stosowania w nawrotowych glejakach, mają niską wartość dowodową i wskazują na niewielką poprawę w zakresie zastępczych punktów końcowych. Jednocześnie zarówno w omawianym wskazaniu, jak i w innych wskazaniach, działania niepożądane są bardzo częste i niektóre z nich stanowią zagrożenia dla życia chorego. Obecnie brak jest wiarygodnych danych porównawczych, umożliwiających określenie rzeczywistych korzyści z omawianej terapii, w tym wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia pacjenta. Nie jest więc możliwe przeprowadzenie rzetelnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ani oceny kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Koszty omawianej terapii są wysokie. Opublikowane rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania bewacyzumabu w guzach mózgu są negatywne, podobnie jak opinie ekspertów klinicznych. Wydaje się, że na obecnym etapie jedynym uzasadnionym zastosowaniem bewacyzumabu w pierwotnych złośliwych nowotworach mózgu byłoby podawanie tego leku w ramach dobrze skonstruowanego badania klinicznego, umożliwiającego dobrej jakości ocenę porównawczą jego skuteczności.</p>

<p>Rekomendacja nr 74/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 października 2011 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenia guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Prezes Agencji <u>rekomenduje usunięcie</u> świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenia guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „bewacyzumab we wskazaniu leczenia guzów mózgu” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmują stosowania tego produktu leczniczego w guzach mózgu. Zebrane dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych określiły możliwość stosowania bewacyzumabu w glejakach III i IV stopnia wg WHO (których stopień złośliwości pozwala ocenić przeżycie na 2 do 5 lat dla G-III oraz dla G-IV poniżej dwóch lat), która wynikała z mechanizmu działania przedmiotowej technologii. Stąd bewacyzumab w guzach mózgu był dotychczas stosowany w Polsce poza wskazaniami (off-label).</p> <p>W nielicznych dostępnych publikacjach efektywność kliniczną bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu oceniano w oparciu o wyniki diagnostyki obrazowej zakładając, że zmniejszenie rozmiaru guza koreluje z poprawą stanu pacjenta i jego dłuższą przeżywalnością. Wyniki diagnostyki obrazowej w tym wypadku są surogatami istotnych klinicznie punktów końcowych i mają niską wartość dowodową. Ponadto zakres zmian uzyskany dla tych zastępczych punktów końcowych jest niewielki, przy równoczesnym braku danych porównawczych z grup kontrolnych.</p> <p>Zarówno w przedmiotowym wskazaniu, jak i wskazaniach zawartych w dokumentacji rejestracyjnej, pojawiające się działania niepożądane są bardzo częste, a niektóre z nich stanowią zagrożenie dla życia. Wpływa to na dodatkowe obniżenie jakości życia pacjenta w przebiegu terminalnej choroby.</p> <p>Z uwagi na niejasne korzyści kliniczne stosowania bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z guzami mózgu nie należy zalecać finansowania tego świadczenia ze środków publicznych.</p>
---	---

3. Opinie ekspertów

Na prośbę Agencji o opinię dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej, odpowiedzi udzielił prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Krajowy Konsultant w dziedzinie Onkologii Klinicznej. Zapytanie dotyczyło słuszności finansowania leczenia fotemustyną we wskazaniu C71.

Pytanie Agencji	Odpowiedź Eksperta
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Temozolomid, Prokarbazyna, Karmustyna, Lomustyna, Belustyna, Winkrystyna, (wymienione leki – monoterapia lub wielolekowe schematy)
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Nie dotyczy – wartość fotemustyny stosowanej u chorych na pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki) nie jest naukowo udowodniona i ma znaczenie eksperymentalne
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu*	Prokarbazyna, Lomustyna, Winkrystyna
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Temozolomid

Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Temozolomid
Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione
Szacowana populacja z podanym wskazaniem u których technologia może być stosowana	Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione
Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione
Dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, w podanym wskazaniu.	Nie dotyczy – stosowanie w zakresie eksperymentalnym

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwór złośliwy mózgu.

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z nowotworami mózgu, z czego najnowsze z nich (ESMO 2014, NCCN 2014, PUO 2013) wskazują na możliwość stosowania schematu PCV (procarbazyne, lomustyna, winkrystyna) lub monoterapii pochodnych nitrozomocznika, co pozwala osiągnąć podobne wskaźniki kontroli nowotworu w porównaniu z TMZ.

Rekomendacje kliniczne nie wymieniają fotemustyny z nazwy, wskazują jedynie na możliwą skuteczność pochodnych nitrozomocznika, jako grupy.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu.

Odnaleziono prace naukowe wskazujące na skuteczność fotemustyny w II linii leczenia (po terapii temozolomidem) w nawrotach glejaka wielopostaciowego.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Dnia 14 lipca 2014 roku przeprowadzone zostało wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych mózgu.

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- GIN <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia - NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia - NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja - Prescrire International (ang) <http://www.prescrire.org/>
- Francja - Revue Prescrire www.english.prescrire.org
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC - National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Trip DataBase www.tripdatabase.com
- <http://www.nccn.org>

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *fotemistine, malignant brain tumors, brainn tumors, nervous system cancer.*

Daty wyszukiwania: 14.7.2014 r.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
ESMO 2014 glejaki	Zależnie od rodzaju guza wskazuje się możliwość zastosowania temozolomidu, temozolomidu w skojarzeniu z radioterapią; (neo)adjuwantowa terapia PCV (procarbazyne, lomustyna, winkrystyna). Nawracające nowotwory: brak ustalonej procedury postępowania. PCV lub monoterapia nitrozomocznikiem mogą osiągnąć podobne wskaźniki kontroli nowotworu w porównaniu z TMZ. W randomizowanych badaniach z nawracającym glejakiem nie udało się wykazać wymiernej skuteczności przeciwnowotworowej erlotynibu czy imatinibu. Wysoki odsetek odpowiedzi obserwowano w podawaniu bewacizumabu (± irynotekanem); Jednak efekt ten jest często krótkotrwały i może być spowodowany wyłącznie zmianą przepuszczalności naczyniowej; wpływ na długość życia pozostaje nieznaną.
NCCN 2014 Central Nervous System Cancer	Pierwotne i przerzutowe guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę, począwszy od pierwotnych – np. gwiaździaka, rzadkiego, nieinwazyjnego, i chirurgicznie uleczalnego do glejaka wielopostaciowego, który jest wysoce inwazyjny i praktycznie nieuleczalny; do wtórnych, gdzie może być jeden lub dziesiątki przerzutów do mózgu i może być złośliwy, który jest silnie reagujących albo wysoce odporny na działanie promieniowania lub chemioterapii. Z powodu tego wyraźnego zróżnicowania leczenia guzów mózgu wymaga starannego i indywidualnego podejścia. Stosuje się: Chirurgiczne usunięcie, stereotaktyczne Napromienianie Chemioterapia. W nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie: temozolomid, pochodne nitrozomocznika , PCV (lomustyna, procarbazyne, winkrystyna), pochodne platyny; irinotecan, etoposide, bewacizumab - Wszczepianie biodegradowalnych polimerów z carmustyną - Temozolomid Radiochemioterapia Terapia nawrotów: temozolomid, pochodne nitrozomocznika
PUO 2013 - Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	Chemioterapia (CTH) w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie, co wiąże się z niską chemiowrażliwością pierwotną (wyjątek stanowią zarodczaki, PNET, chłoniaki, skąpodrzewiaki anaplastyczne), wczesną chemioopornością wtórną i obecnością bariery krew-mózg oraz neurotoksycznością niektórych leków cytotoksycznych i ich niekorzystnymi interakcjami z innymi lekami (np. leki przeciwdrgawkowe) i/lub radioterapią (RTH). Do grupy leków przenikających we względnie wysokim stopniu przez barierę krew-mózg należą pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna, nimustyna), procarbazyne i temozolomid. W glejakach CTH z założeniem paliatywnym można rozważać w wybranych przypadkach nawrotów (indywidualne wskazania) po wyczerpaniu możliwości chirurgii i RTH u chorych rokujących przeżycie przynajmniej 3 miesięcy. Nie wykazano przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią (wyjątek stanowią skąpodrzewiaki anaplastyczne i stosowanie schematu PCV). W monoterapii jest zalecane stosowanie lomustyny w dawce 100-130 mg/m ² p.o. (co 6 tygodni) lub karmustyny w dawce 200-240 mg/m ² i.v. jednorazowo lub 80 mg/m ² i.v. przez 3 kolejne dni (co 6 tygodni) oraz w wybranych przypadkach temozolomidu w dawce 200 mg/m ² p.o. przez 5 kolejnych dni (co 4 tygodnie). Schemat PCV wykorzystywany w leczeniu skąpodrzewiaków zawiera lomustynę (110 mg/m ² p.o. w dniu 1.), procarbazyne (60 mg/m ² p.o. w dniach 8.-21.) i winkrystynę (1,4 mg/m ² – maksymalnie 2 mg – w dniach 8. i 29.; cykle powtarzane co 6–8 tygodni). W pierwotnych chłoniakach OUN i niektórych nowotworach z pierwotnych komórek rozrodczych CTH jest zasadniczą częścią leczenia skojarzonego, a w skąpodrzewiakach i niektórych nowotworach zarodkowych może być elementem leczenia radykalnego. Wyniki randomizowanego badania wykazały wyższą skuteczność pooperacyjnej RTH i jednoczesnej CTH temozolomidem z kontynuacją stosowania tego leku przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioradioterapii (CRTH) u chorych na glejaka wielopostaciowego (znamienne różnice zarówno w zakresie wskaźników odpowiedzi, jak i czasu przeżycia), co uzasadnia stosowanie wymienionej chemioradioterapii w klinicznej praktyce. Wartość skojarzonego leczenia jest wyższa w przypadku metylacji promotora genu MGMT. W przypadkach PNET należy rozważyć stosowanie długotrwałej CTH wielolekowej, która powinna poprzedzać RTH (2-4 cykle przed napromienianiem). Doguzowa lub przetętnicza CTH w nowotworach OUN ma charakter doświadczalny, natomiast stosowanie dokanałowe (najczęściej metotreksat i arabinozyd cytozyny) jest wskazane w naciekaniu opon i rozsiewie nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego.
NGC 2011 Rola terapii wschodzących w nowotworach przerzutowych mózgu	Rozważa się możliwość stosowania: Czynniki uwrażliwiające na napromienianie: Motexafin-gadolinium, Efaproxiral Brachyterapia (do rozważenia): lokalne napromienianie, lokalna chemioterapia Nowe cząsteczki : temozolomid, fotemustyna Leczenie ukierunkowane molekularnie: gefitynib, bewacizumab
NCCN 2011 –	NCCN w leczeniu glejaków anaplastycznych, jako leczenie adjuwantowe zaleca temozolomid lub PCV z

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego	radioterapią. Po nawrocie / jako leczenie ratunkowe stosuje się temozolomid, nitrozomocznik , PCV, bewacyzumab, bewacyzumab + chemioterapię (irynotekan, BCNU, temozolomid), irynotekan, cyklofosfamid, etpozyd i schematy oparte na pochodnych platyny. W przypadku glioblastomy jako terapię adjuwantową stosuje się temozolomid 75 mg/m ² dziennie wraz z radioterapią, temozolomid 150-200 mg/m ² po radioterapii w schemacie 5/28..
CGRC 2011 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z glejakiem	Pacjentom z GBM spełniającym kryteria włączenia należy oferować terapie eksperymentalne w ramach badań klinicznych. W przypadku braku badań można rozważyć zastosowanie terapii systemowej, w tym ponowne zastosowanie temozolomidu (rekomendacja typu B) i leczenie anty-angiogenne, takie jak bewacyzumab (rekomendacja typu B). CGRC podkreśla, iż terapia anty-angiogenne wydłuża przeżycie wolne od progresji (a nie całkowite przeżycie) oraz fakt, iż wyniki wstępnych badań wskazują na możliwość zmiany fenotypu glejaków na bardziej skłonny do infiltracji. Konieczne są dalsze badania w celu klaryfikacji efektywności klinicznej leków anty-angiogennych, stosowanych w monoterapii i skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią
ESMO 2010 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego	Bewacyzumab (+/- irinotekan) może być stosowany, jako terapia zmniejszająca dawkę podawanych steroidów. Niemniej jednak efekt zazwyczaj jest krótkotrwały a także wpływ na spodziewaną długość życia jest nieznany [III, C] W związku z brakiem rejestracji EMA dla stosowania bewacyzumabu w nawracającym gwiaździanu należy rozważyć ponowną operację nowotworu [IV, C]
ACN 2009 – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z glejakami	Skojarzenie chemioterapii i czynnika antyangiogennego stosuje się w leczeniu nawracających gwiaździaków wysokiego stopnia. W nawiązaniu do wyników badania Vredenburgh 2007 ACN stwierdza, iż skojarzenie bewacyzumabu i irinotekanu w terapii nawracających gwiaździaków III i IV stopnia (HGG) – głównie GBM po niepowodzeniu terapii temozolomidem z radioterapią – jest obiecującą opcją, jednakże wymaga dalszych badań. Chemioterapia wykazuje niewielką aktywność w tej populacji, jednakże zaleca się jej stosowanie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. Decyzję o jej zastosowaniu należy podjąć po rozważeniu korzyści i ryzyka oraz możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych.

Pochodne nitrozomocznika: karmustyna, lomustyna, nimustyna, fotemustyna.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych fotemustyny w nowotworach złośliwych mózgu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: fotemustine, mustophoran, muphoran.

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2014.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu.

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 C71. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane

Library w dniach 10 - 15 lipca 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 nagłówków, później rozszerzono o poszukiwanie według całości tekstów. Uwzględniono także istniejące, podawane w bazach danych istniejące synonimy wnioskowanej substancji,

Tabela 8. Kryteria selekcji badań.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami złośliwymi mózgu.	brak
Interwencja	Fotemustyna	brak
Komparatory	dowolne	brak
Kryteria końcowe	dowolne	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne, badania retrospektywne, serie przypadków, przeglądy, metaanalizy	brak
Inne kryteria	brak	brak

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu baz danych odnaleziono **przeгляд systematyczny terapii wschodzących i będących na etapie badań Olson 2010 dla przerzutowych nowotworów mózgu u dorosłych pacjentów**, zawierający również wytyczne praktyki klinicznej dotyczące wybranych zagadnień.

Wśród metod podlegających ocenie wymieniono:

Czynniki uwrażliwiające na promieniowanie:

- gadolinium moteksafiny
- efaprosiral (RSR 13)

Lokalne umieszczanie w czasie wycięcia chirurgiczne lub biopsji:

- lokalne napromieniowanie:
 - balon umieszczany cewnikiem
 - śródmiaższowa radio-chirurgia lub brachyterapia (bez hipertermii)
- chemioterapia miejscowa do jamy resekcji

Nowe chemioterapeutyki: temozolomid lub **fotemustyna**

- molekularne ukierunkowane środki: Gefitynib (ZD1839)
- środki przeciw angiogenezie: Bevacizumab (Avastin).

Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące publikacji wyników badań, w których zastosowano fotemustynę w rozpoznaniu przerzutów do mózgu w przebiegu czerniaka oraz nie drobnokomórkowego raka płuc.

Tabela 9. Zestawienie danych z przeglądu *Olson 2010*

Publikacja	Badanie	Interwencja/populacja	Rozpoznanie	Mediana przeżycia	Odpowiedź	Mediana czasu do nawrotu
Brocker (1996)	Prospektywne jednoramiennie II fazy	Radioterapia całościowa mózgu (WBRT) i fotemustyna (n = 13)	Przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka	Całkowite: nie raportowano częściowe/stabilizacja choroby: 6 mcy inni pcjenci: 2 mce	Odpowiedź w mózgu: (Oceniano 12 pacjentów) Całkowita odpowiedź: 0/13 Częściowa odpowiedź 4/13 Stabilizacja choroby 3/13 Postęp choroby 6/13 Nie oceniano: 1/13	nie raportowano
Chang (1994)	Prospektywne jednoramiennie II fazy	Dacarbazine i fotemustyna (n = 34)	Przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka	4.5 mca	OR 12% (CR 2/34; PR 2/34) Stabilizacja choroby 9/34	nie raportowano
Cotto (1996)	Prospektywne jednoramiennie II fazy	Fotemustyna i Cisplatyna (n = 31)	Przerzuty do mózgu w przebiegu nie drobnokomórkowego raka płuc	16 tygodni	(Oceniano 25 pacjentów) OR 16% (CR 2/25; PR 2/25)	nie raportowano
Jacquilat (1990)	Prospektywne jednoramiennie II fazy	Fotemustyna (n = 39)	Przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka	26 tygodni	Odpowiedź 28% (CR 2/39; PR 9/39) Stabilizacja choroby 9/39 Postęp choroby 19/39	nie raportowano
Mornex (2003)	RCT	G1: Fotemustyna (n = 39) G2: Fotemustyna i WBRT (n = 37)	Przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka	G1: 86 days G2: 105 days (krzywa przeżycia: logrank; p = NS)	Współczynnik odpowiedzi w dniu 50 (ITT) G1: OR 5.1% (CR 0/39, PR 2/39) G2: OR 8.1% (CR 0/37, PR 3/37) (p = NS)	Mediana czasu do progresji: G1: 49 dni G2: 80 dni (krzywe przeżycia wolnego od progresji; Wilcoxon: p = 0.03; log-rank: p = 0.069)
Ulrich (1999)	Seria przypadków Dowód klasy III	WBRT i Fotemustyna ± dacarbazine (n = 12)	Przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka	Mediany nie raportowano Średnie przeżycie: 8.2 mca	Remisja całkowita 4/12 Remisja częściowa 2/12	Mediana: nie raportowano Średnia przeżycia wolnego od progresji: 6.1 mcy

Przegląd Olson 2010

Dla terapii fotemustyną zidentyfikowano i opisano 6 publikacji (w tym 1 badanie RCT), pięć z sześciu dla rozpoznania: przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka.

Randomizowane badanie (Mornex 2003) objęło 76 pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgu. Płeć, wiek, stopień choroby ogólnoustrojowej, a liczba przerzutów wewnątrzczaszkowych były zrównoważone.

Grupa 1 otrzymała fotemustynę dożylnie w dawce 100 mg/m², w dniach 1, 8 i 15., a następnie przez 5 tygodni zastosowano okres spoczynku, po czym zastosowano pojedyncze dawki co 3 tygodnie.

Grupa 2 otrzymywała analogiczne dawkowanie fotemustyny z dodatkiem WBRT (Whole-brain radiation therapy) w dawce 37,5 Gy w 15 frakcjach dostarczanych przez 3 kolejne tygodnie.

Zgodnie z protokołem ITT nie było różnic w przeżyciu, odpowiedzi na leczenie lub kontroli guza pomiędzy grupami. Mediana czasu do progresji dla grupy 1 wynosiła 49 dni i 80 dni w grupie 2 (p = 0,069).

Prospektywne jednoramienne badania II fazy

W badaniu *Jacquilat 1990* stosowano fotemustynę w przerzutach czerniaka do mózgu, Opisano 39 osób, które miały medianę przeżycia 26 tygodni od chwili rozpoczęcia leczenia. Odnotowano dwie kompletne odpowiedzi i 9 odpowiedzi częściowych z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącym 11 tygodni.

Brocker raportował o zastosowaniu fotemustyny i WBRT u 13 pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgu nie podatnych na zabieg chirurgiczny lub radioterapię stereotaktyczną, gdzie u 7 uzyskał częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby. Wśród tych siedmiu mediana przeżycia wyniosła 6 miesięcy u reszty dwa miesiące.

W nieco większym badaniu *Chang i in. 1994* połączono fotemustynę z dakarbazyną w grupie 34 pacjentów z przerzutami do mózgu z czerniakiem, których mediana przeżycia wynosiła 4,5 miesiąca.

Cotto 1996 odnotował serię 31 chorych z przerzutami do mózgu w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuc leczonych fotemustyną z cisplatiną. Wśród ocenianych dwudziestu pięciu przypadków w dwóch osiągnięto pełną odpowiedź i dwóch odpowiedź częściową. Mediana przeżycia wniosła 16 tygodni.

Serie przypadków

Ulrich 1999 poinformował o przypadku 12 pacjentów z przerzutami do mózgu z czerniakiem, którzy byli leczeni terapią z indukcją fotemustyną w dawce 100 mg/m² raz tygodniu z jednoczesnym WBRT w całkowitej dawce mieszczącej od 32 do 58 Gy, a następnie leczeniem podtrzymującym 100 mg/m² fotemustyny co 4 tygodnie. Dwoje z 12 osób otrzymało dakarbazynę 200 mg/m² w dniu 3 i 5 pierwszych 2 tygodni. Sześć osób miało całkowitą lub częściową remisję i wśród nich średnie przeżycie wynosiło 8,2 miesiąca.

Stopień 3. lub 4. małopłytkowości odnotowano w czterech przypadkach i stopień 3. lub 4. leukopenii odnotowano w czterech przypadkach.

W wyniku przeszukiwania zasobów internetu odnaleziono także 5 publikacji wyników badań jednoramiennych dla wskazania nawracający glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforma, GBM*). Glejak wielopostaciowy (GBM) jest najczęstszym typem pierwotnego guza centralnego systemu nerwowego u dorosłych i stanowi 50% glejaków.²

Mediana czasu przeżycia chorych z konserwatywnie leczonym GBM wynosi 14 tygodni; w wyniku samej resekcji chirurgicznej 20 tygodni, dodanie chemioterapii 40-50 tygodni.

Złoty standard I-go rzutowego leczenia GBM jest oparty o kombinację radioterapii i TMZ i pochodzi z badań Stupp et al. W badaniu tym, pacjenci zostali losowo przydzieleni do radioterapii lub radioterapii plus TMZ. Współczynnik ryzyka (HR) dla zgonów pacjentów leczonych radioterapią powiększonej TMZ, w porównaniu z tych, którzy otrzymali radioterapię, był 0,63 (95% przedział ufności, 0,52-0,75, P = 0,001), a zatem wskazujące wykorzystanie tej kombinacji do leczenia GBM. 5-letnie obserwacje tego badania potwierdziły przewagę w terapii skojarzonej. Przeżycie całkowite (OS) z TMZ po 5ciu latach wynosiło 9,8% (6.4-14.0%) versus 1,9% (0.6-4.4%) z radioterapią (HR 0,6, 95% CI: 0,5-0,7; P = 0,0001). Mediana przeżycia 15 miesięcy; populacja odnosząca największą korzyść z terapii opisan jest jako posiadająca zmetylowaną O6-metyloguanina-metylotransferazę DNA. Dzięki tej kombinacji mediana przeżycia osiąga 22 miesiące.³

² Santoni 2013

³ Addeo 2011

Glejak wielopostaciowy (GBM), najczęstszy i najgorzej rokujący nowotwór wywodzący się z gleju, (około 95% GBM to nowotwory pierwotne wywodzące się bezpośrednio z komórek prekursorowych gleju.). Może on rozwijać się *de novo* (pierwotny GBM) lub poprzez transformację z gwiaździaków II stopnia złośliwości lub anaplastycznych. Te dwa rodzaje GBM stanowią odrębne jednostki chorobowe różniące się zarówno pod względem rokowania, jak i zmian genetycznych. Na przykład, niemal wszystkie wtórne GBM cechują się mutacjami genu *IDH1*, podczas gdy w pierwotnych GBM mutacje te występują bardzo rzadko.

Pierwotne GBM są bardzo heterogennymi glejakami i charakteryzują się różnorodnymi zmianami genetycznymi. Jedną z nich jest ekspresja zmutowanej formy genu *EGFR*. Najczęściej spotykaną mutacją jest *EGFR-vIII* aktywująca nieprawidłowy receptor.

Zmniejszenie ekspresji genu *MGMT* poprzez hipermetylację jego promotora obserwowane u 45% chorych na GBM wiąże się z dłuższym czasem przeżycia po zastosowaniu temozolomidu. Kodelecja 1p/19q jest korzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na skąpodrzewiaki, a także wskazuje na możliwość uzyskania lepszej odpowiedzi na chemioterapię PCV. Jednak dotąd nie poznano krytycznych celów dla nowych leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na glejaki.

Zwiększona liczba receptorów *EGFR* dotyczy 60% pierwotnych GBM i w większości (70–90%) przypadków jest wynikiem amplifikacji, czyli zwielokrotnienia liczby kopii genu *EGFR*.⁴

W badaniu *Brandes et al. 2009* 43 pacjentów z postępującą GBM po radioterapii oraz z jednoczesnym i / lub adiuwantowym podawaniem TMZ otrzymało dawki FTM (100-75 mg/m²) przez 3-tygodnie, następnie po 5 tygodniach (100 mg/m²), co 3 tygodnie.

Przeżycie wolne od progresji po 6 miesiącach uzyskano u 20,9%; u 3 chorych (7,1%) stwierdzono częściową odpowiedź (PR) i 15 (34,9%) miało stabilizację choroby (SD). Mediana czasu przeżycia wynosiła 6 miesięcy (95% CI: 5-7 miesięcy). Należy zauważyć, że po włączeniu z trzech pierwszych pacjentów, protokół został zmieniony, aby zmniejszyć dawkę FTM podczas leczenia indukcyjnego do 75 mg/m² z powodu wystąpienia małopłytkowości 4. stopnia.

W kolejnych dwóch badaniach II fazy, FTM w podobnym rozkładzie indukcji użyto leczenie nawracającego GBM po uprzednim połączeniu terapia TMZ z radioterapią. i z korzystną Wyniki zarówno pod względem szybkości reakcji i wolnego od progresji przeżycia po 6 miesiącach (PFS-6). Częstość występowania ostrej globalnej efekty toksyczności było 40% (wszystkich stopni) podczas leczenia FTM. Przedkliniczne dane sugerują, że naprawa *MGMT* białko jest zaangażowane w odporności na czynniki alkilujące tym FTM. Jednakże, istnieje niewiele informacji dostępnych danych dotyczących korelacji klinicznej między *MGMT* (stan metylacji promotora genu) i aktywność przeciwrakową w FTM.

Addeo 2011

W próbie pacjenci otrzymywali w okresie 8 tygodni frakcjonowaną terapię 400 mg/m² FTM się w dniach 1, 15, 30, 45 i 60, i nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, które naruszałby reżim takiego leczenia. Tradycyjny schemat (pacjenci otrzymują 400 mg/m² FTM podczas okresu 8 tygodni (w dniach 1, 8 i 15 co 28-35 dni), cechuje się dużą toksycznością, która najczęściej umożliwia realizację harmonogramu. Wyniki badania pokazują, że na monoterapię FTM odpowiada 25% pacjentów, współczynnik kontroli choroby (DCR) sięga 65%. Wyniki te są istotne, ponieważ obserwowano je w populacji, którą wstępnie traktowano jedną poprzednią linią chemioterapii. Dane należy interpretować ostrożnie ponieważ mogą zawyżać wyniki uzyskane w tym badaniu. Ponadto, żaden z 14 pacjentów włączonych do badania i który zakończył adiuwantowe leczenie TMZ w okresie 3 miesięcy nie uzyskał obiektywnej odpowiedzi w trakcie lub po terapii FTM. Uzyskane dane o skuteczności (PFS-6) są podobne do opisanych w dwóch innych próbach, według Scoccianti et al., i Fabrini et al., ale o niższym stopniu toksyczności hematologicznej, prawdopodobnie ze względu na dłuższy odpoczynek pomiędzy każdą fazą indukcji. Uzyskane dane potwierdzają brak oporności krzyżowej (422 *J Neurooncol* (2011) 102:417-424 123), między FTM i TMZ, ponieważ wszystkie odpowiedzi były obserwowane u pacjentów przeleczonych TMZ. Punktem końcowym było PFS-6, który uzyskano u 61%, co stanowi zachęcający wynik w stosunku do innych doświadczeń. W rzeczywistości, w badaniu wykazano niektóre toksyczności klasy 3., z zachowaniem jakości życia pacjentów (QoL), która pozostaje ważnym celem dla tych pacjentów, których w tej chwili nie można wyleczyć, ale uzyskuje się złagodzenie złagodzona. Ponadto, pacjenci, którzy rozpoczęli terapię FTM co najmniej 3 miesiące po zakończeniu podania TMZ mieli znacznie silniejszą odpowiedź niż pacjenci, którzy rozpoczęli terapię FTM natychmiast po zakończeniu pobierania TMZ.

⁴ **Piotr Potemski**; Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi; <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/viewFile/9213/7840>

Tabela 10. Wyniki odnalezionych publikacji badań jednoramiennych dla wskazania nawracający glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforma, GBM*).

Badanie	Rozpoznanie	Populacja	Interwencja/Dawkowanie	Punkty końcowe /definicje	Wyniki
<p>Paccapelo 2012 Retrospektywne jednoramienne; N=163 pacjentów</p> <p><u>Konkluzje z badania:</u> FTM jest wartościową opcję terapeutyczną dla pacjentów z nawracającym GBM (PFS-6 m = 33,1%), i działała we wszystkich grupach pacjentów (B0, B1, B2, B3). Płeć oraz liczba cykli TMZ nie są czynnikiem predykcyjnym kontroli choroby. Czas po radioterapii i drugi zabieg chirurgiczny mają związek. Dane te mogą być użyteczne w planowaniu przyszłych i randomizowanych badań, aby lepiej określić rolę chemioterapii w strategii leczenia skojarzonego raków heterogenicznych, jak GBM.</p>	Nawracająca glioblastoma multiforma, GBM, glejak wielopostaciowy	<p>Dorośli pacjenci z nawracającą lub progresywną, histologicznie potwierdzoną GBM, którzy przeszli operację i Stupp schemat (radioterapia oraz jednoczesne lub adjuwantowe leczenie temozolomidem); mediana wieku 57 lat (zakres 47–66); KPS >90</p> <p>Pacjentów podzielono na 4 grupy: pacjenci po radioterapii przed rozpoczęciem terapii temozolomidem (B0), brak odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii TMZ (B1), brak odpowiedzi po ponad 6 miesiącach leczenia TMZ (B2), i po okresie przerwy (B3).</p>	FTM 75-100 mg/m kw. w dzień 1, 8, 15 i po 4/5 tygodni przerwy i 100 mg/m kw. co 21 dni.	<p>I-rzędowy PK: przeżycie wolne od progresji po sześciu miesiącach (PFS-6 m) w zależności od czasu zaniku odpowiedzi na TMZ (B0, B1, B2, B3).</p> <p>II-rzędowe PK w czterech grupach pacjenta, plus cała populacja, były:</p> <p>współczynnik odpowiedzi (RR), kontrola choroby (DC), całkowity czas przeżycia po 1 roku (OS-1r) i czas do progresji (TtoP).</p> <p>Odpowiedzi były potwierdzone jako kompletne (CR), częściowe (PR) i stabilny (SD).</p> <p>RR zdefiniowano jako CR + PR, inaczej DC zdefiniowana jako CR + PR + SD.</p> <p>OS mierzono od początek FTM do śmierci z dowolnej przyczyny lub ostatniej obserwacji ocena.</p> <p>Progresji choroby (DP) potwierdzono z dwóch kolejnych badań radiologicznych.</p>	<p>PFS-6 m stwierdzono u 25,0% z B0, 28,0% z B1, 31,1% z B2 i 43,8% z B3. RR odnotowano jako 15,0%, 10,0%, 15,6% i 16,7% odpowiednio dla B0, B1, B2 i B3. Zakres kontroli choroby DC wahał się od 36,0% (B1) 66,7 (B3), a OS-1y wynosiła od 25,0% (B0) do 31,3% (B3).</p> <p>Prawdopodobieństwo DC wyższe u chorych z dłuższym czasem od radioterapii (OR 95% CI: 1,075, (1.019-1.147), p = 0,0161) oraz w tych którzy przeszli drugą operację (OR 95% CI: 2,802, (1.152-7.334), p = 0,0306).</p> <p>Toksyczność klasy 3-4 leukopenia (6,7%) i małopłytkowość (9,8%)</p>
<p>Addeo 2011 prospektywne jednoramienne; N=40 pacjentów</p> <p><u>Konkluzje z badania:</u> pierwszy raport z wykorzystaniem dwutygodniowej fazy indukcji FTM. Badanie pokazuje, że FTM wykazuje skuteczność terapeutyczną w monoterapii w drugiej linii chemioterapii, z korzystnym profilem</p>	Nawracająca glioblastoma multiforma, GBM, glejak wielopostaciowy	Mediana wieku wynosiła 52,8 lat (zakres 31-75 lat), 23 pacjentów operowano z makroskopowo radykalną resekcją. Każdy pacjent ukończył radioterapię wiązką zewnętrzną (60 Gy/30 frakcje) jednocześnie i / lub następnie podawano TMZ. Mediana liczby cykli TMZ = 6 (zakres 3-24). Mediana interwału między operacją i nawrotem- 9,5 miesięcy (zakres 3.3-34.2	FTM, dożylnie w dawce 80 mg/m ² co 2 tygodnie przez pięć kolejnych (faza indukcji), a następnie, co 3 tygodnie w dawce 100 mg / m ² . Łącznie 329 infuzji podawano; Średnia liczba cykli 8.	<p>I-rzędowy PK: czas przeżycia wolny od progresji po 6 miesiącach PFS-6 m;</p> <p>II-rzędowe PK: odpowiedź kliniczna, całkowity czas przeżycia, przeżycie wolne od choroby i toksyczność.</p> <p>CR- całkowita odpowiedź: zniknięcie wszystkich zwiększania guz rządu CT lub MRI, skanowanie co najmniej 1 miesiąc od siebie, od sterydów i</p>	<p>Overall Response - No. of patients (%) CR 1 (2.5%) PR 9 (22.5%) Overall response rate 10 (25%) Brak odpowiedzi 16 (40%) DCR 26 (65%) PD 14 (35%) Total 40 (100%)</p> <p>PFS-6 61% Mediana przeżycia od początku terapii FTM 11,1 mca</p>

<p>bezpieczeństwa. Dane o skuteczności (PFS-6) są podobne do opisanych w innych próbach (Scoccianti, Fabrini), ale o niższym stopniu toksyczności hematologicznej, prawdopodobnie ze względu na dłuższy odpoczynek pomiędzy każdą fazą indukcji. Uzyskane dane potwierdzają brak oporności krzyżowej między FTM i TMZ.</p>		<p>miesiący); Średni czas pomiędzy diagnozą i indukcją FTM = 11,6 miesiący (zakres 5.7-42 miesiący)</p>		<p>neurologicznie stabilne lub lepsza; PR –częściowa: 50% zmniejszenie rozmiarów guza na zwiększającego Kolejne badania CT lub MRI co najmniej 1 miesiąc od siebie, steroidy stabilne lub zmniejszone, a stabilne lub neurologicznie poprawie; PD choroba postępująca (PD) [25% wzrost wielkości wzmocnienia guza lub guza na wszelkie nowe CT lub MRI skany lub neurologicznie gorzej i stabilne lub sterydy wzrosła; SD - choroba stabilna (SD): wszystkie inne sytuacje.</p>	<p><u>Toksyczność</u> 3. stopnia tylko w 2 przypadkach - hematologiczna</p>
<p>Santoni 2013 Retrospektywne jednoramienne; N=65 pacjentów</p> <p><u>Konkluzje z badania:</u> FTM można uznać za opcję leczenia nawet dla starszych pacjentów z GBM, zwłaszcza dla tych, otrzymujących znaczne korzyści z wcześniejszego leczenia TMZ i z dobrymi KPS. Na podstawie tych danych tych pacjentów zdecydowanie powinno się uwzględnić w badaniach klinicznych.</p>	<p>Nawracająca glioblastoma multiforme, GBM, glejak wielopostaciowy</p>	<p>Dorośli pacjenci z nawracającą lub progresywną, histologicznie potwierdzoną GBM, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii z terapią adjuwantową TMZ. mediana wieku 70 lat (zakres 65–79 lat) KPS>70</p>	<p>1h wlew dożylny FTM według następującego harmonogramu: dawka faza indukcji 70-100 mg/m2 na dzień 1, 8, 15, a następnie po 4/5tygodniowym okresie spoczynkowym dawka podtrzymująca 70-100 mg/m2 co 21 dni.</p> <p>Łącznie 364 infuzji podawano, z medianą 4 cykli dla każdego pacjenta.</p>	<p>Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR lub PR) i stabilizacja choroby (SD), czas do progresji (TTP) były oceniane do wystąpienia progresji choroby (PD), nawet, jeśli leczenia nie kontynuowano.</p> <p>Kontrola choroby (DC) zdefiniowana, jako CR+PR+SD.</p> <p>Całkowite przeżycie (OS) było mierzone od rozpoczęcia terapii FTM do śmierci z jakiegokolwiek powodu lub ostatniej oceny.</p> <p>Punkty końcowe: profil toksyczności, kontrola choroby (DC), przeżycie wolne od progresji po 6 miesiącach (PFS-6) oraz po 1 rok (PFS-1r),</p> <p>Przeżycie całkowite OS od diagnozy do początku terapii FTM, ogólny wskaźnik przeżycia po 1 roku (OS-1r) i TTP czas do progresji</p>	<p>Po indukcji obserwowano: 1 odpowiedź całkowitą (1,5%), 12 odpowiedzi częściowych (18,5%) (95 % CI: 9.1–27.9 %), 18 stabilizacji choroby (27,7%), (95 % CI: 16.8–38.6 %) i 34 progresje pacjentów (52,3%) (95 % CI: 35.6–59.8 %).</p> <p>Kontrolę choroby (DC) odnotowano u 43,1% pacjentów. Mediana przeżycia od rozpoczęcia terapii FTM wynosiła 7,1 miesiący,</p> <p>Czas do progresji = 4,2 miesiąca</p> <p>Przeżycie wolne od progresji przez 6 m-cy PFS-6, uzyskało 35,4%</p> <p>Roczne PFS uzyskało 13,8 % pacjentów</p> <p><u>Toksyczność</u> Najbardziej istotne klasy 3-4 wydarzenia toksyczności były trombocytopenia (15,3%) i neutropenia (9,2%).</p> <p>Przeżycie wolne od progresji po</p>
<p>Brandes 2009</p>	<p>glioblastoma multiforme</p>	<p>Pacjenci z postępującą GBM po</p>	<p>Trzy dawki tygodniowe (100-75</p>	<p>1-rzędowy PK: czas przeżycia</p>	<p>Przeżycie wolne od progresji po</p>

<p>Prospektywne jednoramienne N=43</p> <p><u>Konkluzje z badania:</u> niniejsza ocena fotemustyny w jednorodnej populacji, może stanowić nowy wzorzec aktywności działania pochodnych nitrozomocznika. Jest to pierwsze badanie oceniające korelację pomiędzy statusem metylacji genu MGMT i wynikiem dla nawrotowego GBM pacjentów uprzednio leczonych radioterapią i temozolomidem.</p>		<p>radioterapii oraz jednoczesne i / lub terapią adiuwantową temozolomidem (29 M, 14 K, średni wiek 51 lat, zakres 34-68; Mediana KPS 90)</p>	<p>mg m2) z fotemustyną, a następnie, po 5-tygodniowym odpoczynku (100 mg m2) co 3 tygodnie przez 1 rok. Po włączeniu trzech pierwszych pacjentów, protokół został zmieniony, aby zmniejszyć dawkę FTM podczas leczenia indukcyjnego do 75 mg/m2 z powodu wystąpienia małopłytkowości 4. stopnia.</p>	<p>wolny od progresji po 6 miesiącach PFS-6 m; II-rzędowe PK: współczynnik odpowiedzi i stabilizacji, czas trwania odpowiedzi całkowitej, czas do progresji, OS, toksyczność, ocena korelacji pomiędzy metylacją MGMT i odpowiedzią kliniczną</p>	<p>6 miesiącach (PFS-6) wyniosło 20,9% (95% CI: 9-33%) - 9 pacjentów; mediana PTF-6 1,7 mca.</p> <p>PFS-6 dla pacjentów, którzy rozpoczęli terapię FMT w co najmniej 3 mce po zakończeniu TMZ była IS wyższa niż u tych, którzy rozpoczęli FTM niezwłocznie (30.7 vs. 16.7%) ($P = 0.034$).</p> <p>Mediana czasu przeżycia całkowitego OS wyniosła 6 mcy (95% CI: 5-7). Brak istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy pacjentami z metylowaną i niemetylowaną MGMT: 6 mcy (95% CI: 0-14.2) vs 5 (95% CI: 4.2-6.8). Mediana OS dla pacjentów, którzy rozpoczęli terapię FMT w co najmniej 3 mce po zakończeniu TMZ wobec tych, którzy rozpoczęli FTM niezwłocznie wynosiła 8,4 mca (95% CI: 2.6-14) vs 5.4 mca (95% CI: 4.2-6.5) ($P = 0.022$).</p> <p>Kontrola choroby 75% vs 34,6 % dla metylowanych i niemetylowanych MGMT pacjentów ($p=0,044$)</p> <p>U 3 pacjentów (7,1%) stwierdzono częściową odpowiedź (PR); u 15 (34,9%), stabilizacja choroby (SD).</p> <p><u>Toksyczność</u> klasy 3 i 4 - małopłytkowość i neutropenia - były u 20,9 i 16,3% obserwowanych pacjentówi podczas fazy indukcyjnej, w 0 i 9,5% pacjentów w fazie podtrzymującej, odpowiednio.</p>
<p>Gaviani 2013 Prospektywne jednoramienne N=97</p> <p><u>Konkluzje z badania:</u> pomimo</p>	<p>glioblastoma multiforme n=58, glejak III n=21, glejak II n=18</p>	<p>97 pacjentów z glejakiem (59 M, 38 K) po standardowej radioterapii i terapii temozolomidem. Mediana wieku 56.5 (20-72)</p>	<p>100 mg/sqm/ tydzień przez 3 kolejne tygodnie jako faza indukcyjnej, następnie 100 mg/sqm co 3 tygodnie, po 5tygodniach przerwy, jako leczenie</p>		<p>PFS-6 = 38, 2 % (+-0,0695) OS-6 = 56 % OS-12 mcy = 18 % Mediana PFS 16 tygodni Mediana OS 30 tygodni</p>

ograniczeń: heterogeniczności populacji, małej liczby pacjentów, potwierdza się bezpieczeństwo dawkowania zaproponowane przez Addeo		Median KPS 80 (60–100). Pacjenci otrzymali 431 cykle chemoterapii; mediana liczby cykli 5 (range, 2–13).	podtrzymujące. Modyfikacja po fazie indukcji: 80 mg/sqm co 2 tygodnie przez 5 kolejnych podań, jako faza indukcji co 4 tygodnie po 80 mg/sqm jako leczenie podtrzymujące.		
---	--	---	--	--	--

Ponadto w publikacji Santoni 2013 przedstawiono dodatkowo informację z innych publikacji zawierającą rezultaty stosowania FTM w drugiej linii we wskazaniu GBM

Autor	Rok	Populacja	Mediana PFS	PFS-6 (%)
Malhaire et al	1999	22	6.5	NR
Scoccianti et al.	2008	27	5.7	48.2
Brandes et al.	2009	43	NR	20.9
Fabrini et al.	2009	50	6.1	51.5
Paccapelo et al.	2012	163	NR	25.0–43.8

NR – nie raportowano

5.3. Bezpieczeństwo

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Mustoporan 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 Mustoporan.

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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥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 11. Tabelaaryczna lista działań niepożądanych produktu leczniczego Mustoporan

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. Nieznaną 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

Występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowane w publikacjach włączonych do analizy bezpieczeństwa

Poccapelo 2012

Dorośli pacjenci z nawracającą lub progresywną, histologicznie potwierdzoną GBM, którzy przeszli operację i Stupp schemat (radioterapia oraz jednoczesne lub adjuwantowe leczenie temozolomidem); mediana wieku 57 lat (zakres 47–66); KPS >90.

Dawka FTM: 75-100 mg/m kw. w dzień 1, 8, 15 i po 4/5 tygodni przerwy i 100 mg/m kw. co 21 dni.

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii TMZ.

B0: pacjenci, u których wystąpiła aktywność choroby po radioterapii przed rozpoczęciem terapii adjuwantowej TMZ;

B1: pacjenci, u których wystąpiła aktywność choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii uzupełniającej TMZ;

B2: pacjenci, u których wystąpiła aktywność choroby po ponad 6 miesiącach terapii;

B3: pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu nowotworu po okresie przerwy w leczeniu.

Zmienna	B0	B1	B2	B3	Razem
Liczba pacjentów	100% (20)	100% (50)	100% (45)	100% (48)	100% (163)
Leucopenia					
G 0	65 (13)	78 (39)	68.9 (31)	62.5 (30)	69.3 (113)
G 1-2	20 (4)	20 (10)	18.9 (13)	25 (12)	23.9 (39)
G 3-4	15 (3)	2 (1)*	2.2 (1)*	12.5 (6)	6.7 (11)
Thrombocytopenia					
G 0	65 (13)	52 (26)	62.2 (28)	66.7 (32)	60.7 (99)
G 1-2	25 (5)	38 (19)	35.6 (16)	16.6 (8)	19.4 (48)
G 3-4	10 (2)	10 (5)	2.2 (1)*	16.7 (8)	9.8 (16)
Anemia					
G 0	80 (16)	96 (48)	93.3 (42)	97.9 (47)	93.9 (153)
G 1-2	15 (3)	2 (1)	6.6 (3)	2.1 (1)	5 (8)
G 3-4	5 (1)*	2 (1)*	0	0	1.2 (2)*
Neutropenia					
G 0	90 (18)	94 (47)	100 (45)	75 (36)	89.6 (146)
G 1-2	5 (1)	6 (3)	0	12.5 (6)	6.1 (10)
G 3-4	5 (1)	0	0	12.5 (6)	4.3 (7)
Lymphopenia					
G 0	100 (20)	92 (46)	100 (45)	77.1 (37)	90.8 (148)
G 1-2	0	6 (3)	0	14.6 (7)	6.1 (10)
G 3-4	0*	2 (1)*	0*	8.4 (4)	3.1 (5)

Hepatic					
G 0	80 (16)	96 (48)	95.6 (43)	93.8 (45)	93.3 (152)
G 1-2	20 (4)	2 (1)	4.4 (2)	4.2 (2)	5.5 (9)
G 3-4	0	2 (1)	0	2.1 (1)	1.2 (2)

*Nie odnotowano toksyczności 4 stopnia.

Addeo 2011

Mediana wieku wynosiła 52,8 lat (zakres 31-75 lat), 23 pacjentów operowano z makroskopowo radykalną resekcją. Każdy pacjent ukończył radioterapię wiązką zewnętrzną (60 Gy/30 frakcje) jednocześnie i / lub następnie podawano TMZ.

Dawka: FTM, dożylnie w dawce 80 mg/m² co 2 tygodnie przez pięć kolejnych (faza indukcji), a następnie, co 3 tygodnie w dawce 100 mg / m². Łącznie 329 infuzji podano.

Działań ubocznych 4 stopnia nie odnotowano.

Zmienna	Faza indukcji (n = 40)	Podtrzymanie (n = 29)
Leukopenia		
Grade 1-2	7 (17.5)	4 (14)
Grade 3	1 (2.5)	1 (3.5)
Neutropenia		
Grade 1-2	8 (20)	4 (14)
Grade 3	1 (2.5)	2 (7)
Thrombocytopenia		
Grade 1-2	9 (22.5)	7 (24)
Grade 3	2 (5)	2 (7)
Anemia		
Grade 1-2	6 (15)	2 (7)
Grade 3	1 (2.5)	-
Nudności		
Grade 1-2	5 (12.5)	3 (10)
Grade 3	-	-
Wymioty		
Grade 1-2	4 (10)	3 (10)
Grade 3	-	-
Świąd skóry		
Grade 1-2	-2 (5)	-
Grade 3	-	-
Metabolic/laboratory AST/ALT		
Grade 1-2	3 (7.5)	7 (24)
Grade 3	3 (10)	-

AST aspartate transaminase, ALT alanine transaminase

Santoni 2013

Dorośli pacjenci z nawracającą lub progresywną, histologicznie potwierdzoną GBM, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii z terapią adjuwantową TMZ. mediana wieku 70 lat (zakres 65-79 lat) KPS>70.

Dawka: 1h wlew dożylny FTM według następującego harmonogramu: dawka faza indukcji 70-100 mg/m² na dzień 1, 8, 15, a następnie po 4/5tygodniowym okresie spoczynkowym dawka podtrzymująca 70-100 mg/m² co 21 dni.

Częstość występowania zdarzeń działań niepożądanych związanych z lekiem podczas II linii leczenia fotemustyną u starszych pacjentów z nawracającymi glejakami.

Zmienna	N (%)
Thrombocytopenia	
Grade 1–2	9 (13.8)
Grade 3–4	10 (15.3)
Leukopenia	
Grade 1–2	11 (16.9)
Grade 3–4	6 (9.2)
Neutropenia	
Grade 1–2	7 (10.8)
Grade 3–4	6 (9.2)
Lymphopenia	
Grade 1–2	6 (10.0)
Grade 3–4	5 (7.7)
Anemia	
Grade 1–2	4 (6.2)
Grade 3–4	2 (3.1)
Transaminase elevation	
Grade 1–2	5 (7.7)
Grade 3–4	3 (4.6)

Brandes 2009

Pacjenci z postępującą GBM po radioterapii oraz jednoczesne i / lub terapią adiuwantową temozolomidem (29 M, 14 K, średni wiek 51 lat, zakres 34-68; Mediana KPS 90).

Trzy dawki tygodniowe (100-75 mg m²) z fotemustyną, a następnie, po 5-tygodniowym odpoczynku (100 mg m²) co 3 tygodnie przez 1 rok.

Toksyczność hematologiczna

AE	Faza indukcji (n=43) % pts/total	Po modyfikacji dawki (n=40) % pts/total	Podtrzymanie (n=21) % pts/total
Thrombocytopenia			
G 3	11.6 (5/43)	12.5 (5/40)	0.0 (0/21)
G 4	9.3 (4/43)	2.5 (1/40)	0.0 (0/21)
Leukopenia			
Grade 3	7.0 (3/43)	5.0 (2/40)	14.3 (3/21)
Grade 4	2.3 (1/43)	2.5 (1/40)	0.0 (0/21)
Neutropenia			
Grade 3	9.3 (4/43)	10.0 (4/40)	0.0 (0/21)
Grade 4	7.0 (3/43)	5.0 (2/40)	9.5 (2/21)
Lymphopenia			
Grade 3	7.0 (3/43)	7.5 (3/40)	14.3 (3/21)
Grade 4	2.3 (1/43)	2.5 (1/40)	0.0 (0/21)

Gaviani 2013

Toksyczność związana z leczeniem

Hematologiczna	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	176 (40.8 %)	6 (1.3 %)	-	-
Trombocytopenia	60 (13.9 %)	5 (1.2 %)	-	1 (0.3 %)
Leukopenia	29 (6.7 %)	11 (2.5 %)	-	1 (0.3 %)
CD4+Lymfopenia	23 (5.3 %)	98 (22.7 %)	79 (18.3 %)	1 (0.2 %)
Niehematologiczna				
AST	35 (8.1 %)	4 (0.9 %)	-	-
ALT	107 (24.8 %)	22 (5.1 %)	5 (1.2 %)	-
Gamma GT	89 (20.6 %)	36 (8.3 %)	18 (4.2 %)	6 (1.4 %)
Creatinine	12 (2.8 %)	-	-	-
Nausea/vomiting	21 (6.2 %)	-	-	-
Inne; ilość przypadków (%)				
Infekcje	9 (9.2 %)			
Pulmonary	2 (2 %)			
Urinary trait	2 (2 %)			
inne	5 (5.1 %)			
Grzybica/pasożyty	12 (12.3 %)			
Zakrzepica głębokich żył	7 (7.2 %)			
Śmiertelność	2 (2 %)			

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną fotemustyny w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania fotemustyny dla populacji pacjentów zgodnej z danymi z odnalezionych publikacji badań klinicznych: z zawężonym wskazaniem: **nawracający glejak wielopostaciowy**.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o fotemustynę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C71 nowotwór złośliwy mózgu: stosowanie fotemustyny w II linii terapii (po zastosowaniu temozolomidu) u pacjentów z nawrotem glejaka wielopostaciowego.

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla fotemustyny uznano chemioterapię opartą o inne pochodne nitrozomocznika.

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C71 jest terapią złożoną, w skład której wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa, różna jest długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla stosowanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci zależnie od rodzaju nowotworu i linii terapii.

Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt podania, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

Tabela 12. Ceny wnioskowanej technologii medycznej w inny krajach (data dostępu wrzesień 2013 r.)

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

Tabela 13. Ceny wnioskowanej technologii medycznej w inny krajach Dane zaktualizowano na dzień 24.07.2014 r.

Nazwa handlowa	Kraj	opakowanie	Cena ex-factory	Cena hurtowa	Cena detaliczna netto	Cena detaliczna brutto
Mustophoran por infúzióhoz	Węgry	208mg	227,94 EUR	239,34 EUR	242,47 EUR	254,59 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 Public hospital	fotemustine 208 mg injection [1 x 208 mg vial] (&) inert substance diluent [1 x 4 mL ampoule], 1 pack	220 mg	8	\$2270.78	\$36.10
Muphoran	Australia PBS Private hospital	fotemustine 208 mg injection [1 x 208 mg vial] (&) inert substance diluent [1 x 4 mL ampoule], 1 pack	220 mg	8	\$2377.80	\$36.10

Źródło: <http://cedd.oep.hu/drugs.tib?s=drug-art&f=ceddart1&id=18xakdcq3osro9bz&portallang=en>

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4437m-7245h>

Tabela 14. Ceny technologii alternatywnych z grupy nitrozomocznika stosowanych w rozpoznaniu C71, w innych krajach.

Nazwa handlowa	Kraj	opakowanie	Cena ex-factory	Cena hurtowa	Cena detaliczna netto	Cena detaliczna brutto
bicnu 100 mg iniekcji	Węgry	1 porampulla+1 oldószerrampulla 100 mg	28,31 EUR	29,72 EUR	32,85 EUR	34,49 EUR

BICNU (Carmustinum) 1 amp. (+ 3ml rozp.), 0,1 g, iniekcja
Data dostępu 24.07.2014 r.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Poz. 1520) (Wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 Ustawy z dnia 6 września 2001 R. – Prawo Farmaceutyczne (DZ. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) z rozpoznaniem wg ICD-10), w ramach tzw. importu docelowego z grupy pochodnych nitrozomocznika sprowadzane są z zagranicy (produkty zawierające karmustynę i lomustynę).

Tabela 15. Substancje z grupy pochodnych nitrozomocznika sprowadzane z zagranicy w ramach importu docelowego.

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy – droga podania lub dawka	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1	CARMUSTINUM	C71	nowotwór złośliwy mózgu
238	LOMUSTINUM	C71	nowotwór złośliwy mózgu

Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, określa wartość punktową podania produktów zawierających te substancje

Tabela 16. Określenie wartości punktowej procedury podania produktów z grupy nitrozomocznika.

Kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa	Wartość PLN
5.08.05.0000018	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) - 100 mg	4,5015	234,08 (52,00 x 4,5015)
5.08.05.0000033	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Lomustinum) 100 mg	0,0030	0,156

Tabela 17. Wycena jednostki rozliczeniowej

PROGRAM LECZENIA W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ	Jednostka rozliczeniowa	Cena oczekiwana 2014
Kod 03.0000.087.02	punkt	52,00 zł

http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/43216/Cennik_SZP.pdf

Zgodnie z danymi NFZ fotemustyna w latach 2012 r. – 2013 stosowana była pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego. Zgodnie z wyliczeniami NFZ cena zakupu fotemustyny wynosiła ok. 11,50 PLN za mg (średnia ważona cena za mg).

Źródło: AOTM-OT-431-32/2013.

Dane o cenach netto uzyskane z hurtowni farmaceutycznej, z dnia 24.07.2014.

Tabela 18. Ceny netto substancji z grupy pochodnych nitrozomocznika.

Substancja	Opakowanie	Cena netto PLN
Fotemustine	208 mg x 1 amp	ok. 2500 PLN; ok 12,02 zł/mg
Carmustine	100 mg x 1 amp	1300 PLN ok. 13 zł/mg
Lomustine	40 mg x 20 kps	1200 PLN

Zgodnie z zarządzeniem Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. oraz danymi z hurtowni farmaceutycznej, oszacowanie kosztu 1 mg leku w 1 cyklu terapii substancją czynną FTM oraz CAR dla pacjenta z perspektywy płatnika publicznego i koszt wynosi:

Tabela 19. Koszt 1 mg substancji FTM vs CAR.

Technologia	Dawkowanie	Cena za mg
FTM	100 mg/m ² *	12,02 zł/mg
Carmustine	150 - 200 mg/m ² **	2,34 zł/mg

* ChPL

**http://www.drugs.com/dosage/carmustine.html#Usual_Adult_Dose_for_Brain_Intracranial_Tumor

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 20. Zestawienie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem fotemustyny u pacjentów z przerzutami do mózgu w przebiegu czerniaka.

Korzyści zdrowotne	Wynik
Olson 2009 (przeгляд systematyczny)	
Całkowita odpowiedź na leczenie Brocker 1996	0/13
Całkowita odpowiedź na leczenie Chang 1994	2/34
Całkowita odpowiedź na leczenie Cotto 1996	2/25
Całkowita odpowiedź na leczenie Jacquilat 1990	2/39
Całkowita odpowiedź na leczenie Mornex 2003	FTM 0/39; FTM+WBRT 0/37
Częściowa odpowiedź na leczenie Brocker 1996	4/13 (30,8%)
Częściowa odpowiedź na leczenie Chang 1994	2/34
Częściowa odpowiedź na leczenie Cotto 1996	2/25
Częściowa odpowiedź na leczenie Jacquilat 1990	9/39
Częściowa odpowiedź na leczenie Mornex 2003	FTM 2/39; FTM+WBRT 3/37
Stabilizacja choroby Brocker 1996	3/13
Stabilizacja choroby Chang 1994	9/34 (26,5%)
Stabilizacja choroby Jacquilat 1990	9/39

Korzyści zdrowotne	Wynik
Mediana przeżycia Brocker 1996	NR
Mediana przeżycia Chang 1994	4,5 mca
Mediana przeżycia Cotto 1996	4 mce
Mediana przeżycia Jacquilat 1990	6,5 mca
Mediana przeżycia Mornex 2003	FTM 2,9 mca; FTM+WBRT 3,5 mca
Mediana przeżycia Ulrich 1999	NR
Średnie przeżycie Ulrich 1999	8,2 mca
Remisja całkowita	4/12
Remisja częściowa	2/12
Średnie przeżycie wolne od progresji	6,1 mca

Tabela 21. Zestawienie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem fotemustyny po terapii temozolomidem u pacjentów z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym (GBM)

Korzyści zdrowotne	Wynik
Poccapelo 2012	
Przeżycie wolne od progresji przez 6 mcy PFS-6	25,0% z B0, 28,0% z B1, 31,1% z B2 i 43,8% z B3.
Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa CR+PR)	15,0% z B0, 10,0% z B1, 15,6% z B2 i 16,7% z B3
Jednoroczne przeżycie	od 25,0% (B0) do 31,3% (B3)
Addeo 2011	
Przeżycie wolne od progresji przez 6 mcy PFS-6	61%
Mediana przeżycia od początku terapii FTM	11,1 mca
Całkowita odpowiedź na leczenie	1/40, 2,5%
Częściowa odpowiedź na leczenie	9/40, 22,5%
Brak odpowiedzi	16/40 40%
Santoni 2013	
Przeżycie wolne od progresji przez 6 mcy PFS-6	35,4%
Przeżycie wolne od progresji przez rok PFS-12	13,8%
Mediana przeżycia od początku terapii FTM	7,1 mca
Całkowita odpowiedź na leczenie	1,5%
Częściowa odpowiedź na leczenie	18,5%)
Stabilizacja choroby	27,7%
Brandes 2009	
Przeżycie wolne od progresji przez 6 mcy PFS-6	20,9% (95% CI: 9-33%)
Mediana przeżycia całkowitego	6 mcy (95% CI: 5-7)
PFS-6 dla pcj, którzy rozpoczęli FTM co najmniej 3 mce po zakończeniu TMZ	30,7%
PFS-6 dla pcj, którzy rozpoczęli FTM niezwłocznie po zakończeniu TMZ	16,7%
Częściowa odpowiedź na leczenie	7,1%

Korzyści zdrowotne	Wynik
Stabilizacja choroby	34,9%
Gaviani 2013	
Przeżycie wolne od progresji przez 6 mcy PFS-6	38,2%
Mediana PFS-6	4 mce
Przeżycie całkowite po 6 mcach	56%
Przeżycie całkowite po 12 mcach	18%
Mediana OS	7,5 mca

Działania niepożądane	
ChPL	
Trombocytopenia	40,3%
Leukopenia 3-4 stopnia	46,3%
Niedokrwistość 3-4 stopnia	14%
Poccapelo 2012 3-4 stopnia	
Trombocytopenia	9,8%
Neutropenia	4,3%
Leukopenia	6,7%
Limfopenia	3,1%
Addeo 20113 faza indukcji	
Trombocytopenia	5%
Neutropenia	2,5%
Leukopenia	2,5%
Santoni 2013 3-4 stopnia	
Trombocytopenia	15,3%
Neutropenia	9,2%
Leukopenia	9,2%
Limfopenia	7,7%
Brandes 2009 3-4 stopnia faza indukcji	
Trombocytopenia	20,9%
Neutropenia	16,3%
Leukopenia	9,3%
Limfopenia	9,3%
Gaviani 2013	
Toksyczność 3-4 stopnia – tylko limfopenia	18,3%; innych nie odnotowano
Anemia	40,8%
Trombocytopenia	13,9%
Leukopenia	6,7%

Tabela 22. Podsumowanie kosztów na 1 dzień terapii (jedno podanie leku).

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty 1 mg leku PLN	Koszt PLN (min-max)
FTM	100 mg/m ² /dzień (ChPL)	12,02 zł/mg	2163,60 zł netto
CAR	150 - 200 mg/m ²	2,34 zł/mg	631,80 – 842,4 zł

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty 1 mg leku PLN	Koszt PLN (min-max)
	www.drugs.com		

*przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,8 m²

W oszacowaniu kosztu jednego dnia terapii substancją czynną nie uwzględniono kosztu podania leku zawierającego FTM.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1. Zestawienie kosztów stosowania wnioskowanej technologii

Ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach oszacowania należy traktować z daleko idącą ostrożnością.

NFZ przedstawił informację odnośnie zerowego poziomu zainteresowania finansowaniem fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu.

Krajowy Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej nie przedstawił oszacowania wielkości populacji docelowej dla stosowania fotemustyny argumentując niezasadnością stosowania fotemustyny we wnioskowanym wskazaniu.

Ekstrapolacja danych z lat 1999-2011 odnośnie liczby zachorowań w podziale na kody rozpoznaw wskazuje na możliwość odnotowania 2786 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe mózgu w 2014 roku.

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> dostęp 12.03.2014,

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika opłacalności stosowania chemioterapii opartej o fotemustynę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C71 nowotwór złośliwy mózgu: stosowanie fotemustyny w II linii terapii (po zastosowaniu temozolomidu) u pacjentów z nawrotem glejaka wielopostaciowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Na podstawie analizy zestawienia korzyści zdrowotnych związanych ze stowaniem fotemustyny w nowotworach złośliwych mózgu zdecydowano się oszacować koszty stosowania fotemustyny w II linii leczenia (po temozolomidzie) u pacjentów z nawrotami glejaka wielopostaciowego (GBM).

Brak jest informacji o szacunkach odsetka chorych po terapii temozolomidem ze wskazaniem do stosowania fotemustyny w drugiej linii leczenia.

Tabela 23. Oszacowanie kosztów leczenia jednego pacjenta z badania Gaviani 2013.

Mediana liczby cykli z publikacji Gaviani 2013	Koszt cyklu (koszt leku + koszt podania) PLN netto	Koszt terapii 1 pcjta dla publikacji Gaviani 2013 PLN netto
5 (2-13)	2163,60 zł netto	10 818 (4 327,2 – 28 126,8)

Przyjmując jedno podanie leku za cykl, w roku przypada 7 podań fotemustyny wg schematu z ChPL.

Tabela 24. Oszacowanie rocznych kosztów leczenia jednego pacjenta według schematu dawkowania z ChPL.

Ilość cykli w roku wg schematu dla FTM dla 1 pacjenta	Roczny koszt terapii FTM PLN netto
6-7	12 981,60 – 15 145,20

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: C71, 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 C71 według systemu ICD-10 obejmuje nowotwory złośliwe mózgu.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko (PUO 2011).

Glejak wielopostaciowy (GBM) to najczęstszy i najgorzej rokujący nowotwór wywodzący się z gleju, (około 95% GBM to nowotwory pierwotne wywodzące się bezpośrednio z komórek prekursorowych gleju.). Może on rozwijać się *de novo* (pierwotny GBM) lub poprzez transformację z gwiaździaków II stopnia złośliwości lub anaplastycznych. Te dwa rodzaje GBM stanowią odrębne jednostki chorobowe różniące się zarówno pod względem rokowania, jak i zmian genetycznych. Na przykład, niemal wszystkie wtórne GBM cechują się mutacjami genu *IDH1*, podczas gdy w pierwotnych GBM mutacje te występują bardzo rzadko. Pierwotne GBM są bardzo heterogennymi glejakami i charakteryzują się różnorodnymi zmianami genetycznymi.

Alternatywne technologie medyczne

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazuje, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane są obecnie następujące technologie medyczne: Temozolomid, Prokarbazyna, Karmustyna, Lomustyna, Belustyna, Winkrystyna, (wymienione leki – monoterapia lub wielolekowe schematy

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 roku we wskazaniu C71 w ramach chemioterapii refundowane są technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla fotemustyny (patrz Załącznik 1.): Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Thiotepanum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Temozolomid i methotrexat są refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniach obejmujących kody C71.0 do C71.9 czyli rozszerzenia do kodu C71, z wyjątkiem samego wskazania oznaczonego kodem C71 (patrz Załącznik 2.).

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.

Fotemustyna (FTM) jest trzecią generacją grupy nitrozomocznika wykazującą działanie cytotoksyczne i wysoką lipofilność, co pozwala przekroczyć barierę krew-mózg. FTM wykazuje zarówno in vitro i in vivo aktywność przeciwnowotworową w ludzkiej GBM.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu baz danych odnaleziono **przeгляд systematyczny terapii wschodzących i będących na etapie badań Olson 2010 dla przerzutowych nowotworów mózgu u dorosłych pacjentów**, zawierający również wytyczne praktyki klinicznej dotyczące wybranych zagadnień. Mediana przeżycia wynosiła od 4 do 6,5 mca. Całkowita odpowiedź na leczenie w przedziale: 0-8%. Częściowa odpowiedź na leczenie: 5,9 – 30,8%. Stabilizacja choroby: 23%.

Wyniki **5 publikacji badań jednoramiennych dla wskazania nawracający glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforma, GBM) dla podania FTM w II linii leczenia po terapii TMZ** wskazują na PFS-6 20,9 - 61%. Mediana przeżycia całkowitego od 6 do 11,1 mcy. Odpowiedź na leczenie 20-25%; stabilizacja choroby 27,7 -34,9%.

FTM wykazuje skuteczność terapeutyczną w monoterapii w drugiej linii chemioterapii, z korzystnym profilem bezpieczeństwa i może stanowić opcję terapeutyczną nawet dla starszych pacjentów z GBM, zwłaszcza dla tych, otrzymujących znaczne korzyści z wcześniejszego leczenia TMZ i z dobrymi KPS.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

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%) .

Wyniki analizy bezpieczeństwa **stosowania FTM w II linii leczenia po TMZ w GBM** na podstawie danych z odnalezionych publikacji badań potwierdzają występowanie trombocytopenii, neutropenii i leukopenii 3-4 stopnia na poziomie odpowiednio 20,9 – 9,8%, 16,3 – 2,5% i 9,3 – 2,5%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dla terapii FTM vs CAR

Z perspektywy płatnika publicznego, przy średniej powierzchni ciała pacjenta wynoszącej 1,8 m², koszt leku zawierającego FTM (bez kosztu podania leku) wynosi 2163,60 zł netto wobec kosztu procedury podania CAR oszacowanej na 631,80 – 842,40 zł.

Wpływ na budżet płatnika

Oszacowanie rocznych kosztów leczenia jednego pacjenta według schematu dawkowania zgodnego z ChPL Mustophoran w zawężonym wskazaniu: II linia leczenia pacjentów z nawrotem glejaka wielopostaciowego wskazuje na przedział wartości **12 981,60 – 15 145,20 PLN netto** .

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z nowotworami mózgu, z czego najnowsze z nich (ESMO 2014, NCCN 2014, PUO 2013) wskazują na możliwość stosowania schematu PCV (procarbazyne, lomustyna, winkrystyna) lub monoterapii pochodnych nitrozomocznika, co pozwala osiągnąć podobne wskaźniki kontroli nowotworu w porównaniu z TMZ.

Rekomendacje kliniczne nie wymieniają fotemustyny z nazwy, wskazują jedynie na możliwą skuteczność pochodnych nitrozomocznika, jako grupy.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fotemustyny we wskazaniu nowotwory złośliwe mózgu.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W wyniku przeglądu zasobów Internetu odnaleziono informację o refundacji fotemustyny na Węgrzech oraz w Australii. Spośród odnalezionych danych fotemustyna najtańsza była na Węgrzech, gdzie opakowanie leku kosztuje ok 35 EUR, a najdroższa w Australii, gdzie maksymalna cena za opakowanie wynosi ok 2 377 \$ (z czego pacjent dopłaca ok 36 \$).

9. Załączniki

Załącznik 1. Technologie refundowane we wskazaniu oznaczonym kodem C71

Ip	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania		
32	Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102		
84	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	14,7		
85		Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	44		
86		Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,1	107		
87		Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,3	176		
88		Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	284		
89		Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		21,6	14,7		
90		Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		46,44	44		
91		Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		140,4	132		
92		Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		187,9	176		
93		Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	284		
94		Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726		15,66	14,7		
95		Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	44		
96		Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	130		
97		Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058		167,6	176		
98		Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,4	132		
99		Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		17,46	14,7		
100		Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	44		
101		Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,2	176		
102		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	14,7		
103		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44		
104	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	102,3	107				
107	Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48		
108		Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	22,7		
109		Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	39,7		
110		Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698		8,96	9,41		
111		Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704		42,12	44,2		
112		Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	9,07		
113		Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	36,3		
114		Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,5	70,9		
115		Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,07		
116		Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752		20,52	21,6		
117		Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,3		
118		Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,3		
121		Cyclop	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.		5909990240814	1010.2,	72,52	76,2

122	hosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	Cyclophosphamidum p.o.	14,58	15,3		
123		Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	57,7		
124	Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,2		
125		Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223		84,24	88,5		
126		Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935		168,5	177		
127		Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188		8,42	8,84		
128		Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084		8,42	8,84		
129		Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091		42,12	44,2		
130		Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107		84,24	88,5		
131		Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138		168,5	177		
132		Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,6		
133		Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		42,12	44,2		
134		Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		84,24	88,5		
135		DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990219278		6318	6634		
136		Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg		5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,7	163
137			Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg		5909990467020		310,1	326
138			Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		5909991029500		155	163
139	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg		1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	155	163			
140	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg		10 fiol. po 200 mg	5909991029609	310,1	326			
141	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg		1 fiol. po 500 mg	5909991029708	77,5	81,4			
161	Doxorubicinum	Adriablastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07		
162		Adriablastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027		36,72	38,6		
163		Adriablastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612		10,93	9,07		
164		Adriablastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,6		
165		Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018		1836	1928		
166		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011		8,64	9,07		
167		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028		43,2	45,4		
168		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837		86,4	90,7		
169		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844		172,8	181		
170		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405		16,09	9,07		
171		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443		30,24	18,1		
172		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474		38,88	40,8		
173		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481		103,7	109		
174		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535		138,2	145		
175		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386		7,34	7,71		
176		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393		36,73	38,6		
177		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409		135	142		
178		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599		17,28	18,1		
179		Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomal nonpegylatum	4212	4423		
204	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,96	8,51		
205		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115		21,6	17		
206		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214		43,2	34		

207		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990776313		86,4	68
208		Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083		16,2	17
259	Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,8
260		Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927		86,12	67,8
265	Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,4	126
266		Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,6	229
295	Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1966	2064
296		Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176		237,4	249
297		Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183		651	684
298		Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059		20,44	21,5
299		Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066		47,19	49,6
300		Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172		267,8	281
301		Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600		160,9	169
302		Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		37,8	39,7
303		Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		75,6	79,4
304		Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		189	198
305		Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		36,18	38
306		Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		81	85,1
307		Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136
308		Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		253,8	266
309	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	426,6	448		
427	Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	551
428		Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553		3499	3674
446	Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	227
447	Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272
448		Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990669493		25,92	27,2
449		Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990669523		125,3	132
450	Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbium inj	648	612
451		Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624		2916	3062
452		Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,6	183
453		Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,9	275
454		Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	745,2	612
455		Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349		1490	1565
456		Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045		64,8	61,2
457		Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052		291,6	306

Załącznik 2. Technologie refundowane w rozpoznaniach identyfikowanych rozszerzeniami kodu C71: C71.0-C71.9, ale nie C71

Ip	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
319		Methotrexat - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2,	378	396,9

		sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml			Methotrexatum inj.		
320		Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49
321		Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	16,99
322		Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	33,98
323		Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619		16,19	16,99
324		Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346		64,8	67,96
385	Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08
386		Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283		99,36	104,33
387		Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320		496,8	521,64
388		Blastomat, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991034351		695,52	730,3
389		Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382		894,24	938,95
390		Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429		1242	1304,1
391		Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990672158		218,16	147,19
392		Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990672172		1090,8	735,97
393		Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990672196		2727	1839,9
394		Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990672219		1527,1	1030,4
395		Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990672233		1963,4	1324,8
396		Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990716999		54,54	36,8
397		Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	4037353009967		35,64	36,8
398		Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	4037353009974		140,4	147,19
399		Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	4037353009981		700,92	735,97
400		Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	4037353009998		972	1020,6
401		Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	4037353010000		1080	1134
402		Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	4037353010017		1500,1	1575,1
403		Temostad, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909990805082		24,3	25,52
404		Temostad, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990805105		97,2	102,06
405		Temostad, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990805136		466,56	489,89
406		Temostad, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909990805150		680,4	714,42
407		Temostad, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909990805174		874,8	918,54
408		Temostad, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	5909990805198		1215	1275,8
409		Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258		24,84	26,08
410		Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265		99,36	104,33
411		Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272		496,8	521,64
412		Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289		695,52	730,3
413		Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296		894,24	938,95
414		Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302		1242	1304,1
415		Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687		35,91	36,8
416		Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724		143,64	147,19
417		Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823		718,2	735,97
418		Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922		1005,5	1030,4
419		Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953		1292,8	1324,8
420		Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004		1795,5	1839,9
421		Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701		35,64	36,8
422		Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725		118,8	124,74
423		Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749		626,4	657,72
424		Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763		864	907,2
425		Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787		1080	1134
426		Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057		1512	1587,6

Spis publikacji

1. **Addeo 2010.** A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma; Raffaele Addeo, Michele Caraglia, M. Serena De Santi, Liliana Montella, Alberto Abbruzzese, Ciro Parlato, Bruno Vincenzi, Marco Carraturo, Vincenzo Faiola, Michele Genovese, Gregorio Cennamo, Salvatore Del Prete; *J Neurooncol* (2011) 102:417–424 DOI 10.1007/s11060-010-0329-z.
2. **Brandes 2009.** Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO); Alba A. Brandes, A. Tosoni, E. Franceschi, V. Blatt, A. Santoro, M. Faedi, P. Amistà, M. Gardiman, R. Labianca, C. Bianchini, M. Ermani, M. Reni; *Cancer Chemother Pharmacol* (2009) 64:769–775 DOI 10.1007/s00280-009-0926-8.
3. **Gaviani 2013.** Safety of second-line chemotherapy with non-conventional fotemustine schedule in recurrent high grade gliomas: a single institution experience; P. Gaviani, G. Simonetti, A. Salmaggi, E. Lamperti, A. Silvani; *J Neurooncol* (2013) 113:527–529 DOI 10.1007/s11060-013-1147-x.
4. **Poccapelo 2012.** A retrospective pooled analysis of response patterns and risk factors in recurrent malignant glioma patients receiving a nitrosourea-based chemotherapy Alessandro Poccapelo, Ivan Lolli, Maria Grazia Fabrini, Giovanni Silvano, Beatrice Detti, Franco Perrone, Giuseppina Savio, Matteo Santoni, Erminio Bonizzoni, Tania Perrone and Silvia Scocciati; *Poccapelo et al. Journal of Translational Medicine* 2012, 10:90; <http://www.translational-medicine.com/content/10/1/905>.
5. **Santoni 2013.** Efficacy and safety of second-line fotemustine in elderly patients with recurrent glioblastoma; Matteo Santoni, Silvia Scocciati, Ivan Lolli, Maria Grazia Fabrini, Giovanni Silvano, Beatrice Detti, Franco Perrone, Giuseppina Savio, Roberto Iacovelli, Luciano Burattini, Rossana Berardi, Stefano Cascinu; *J Neurooncol* (2013) 113:397–401 DOI 10.1007/s11060-013-1125-3.
6. **Olson 2010.** The role of emerging and investigational therapies for metastatic brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics; Jeffrey J. Olson, Nina A. Paleologos, Laurie E. Gaspar, Paula D. Robinson, Rachel E. Morris, Mario Ammirati, David W. Andrews, Anthony L. Asher, Stuart H. Burri, Charles S. Cobbs, Douglas Kondziolka, Mark E. Linskey, Jay S. Loeffle, Michael McDermott, Minesh P. Mehta, Tom Mikkelsen, Roy A. Patchell, Timothy C. Ryken, Steven N. Kalkanis; *J Neurooncol* (2010) 96:115–142 DOI 10.1007/s11060-009-0058-3
7. Piotr Potemski 2010; *Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi; Molekularne uwarunkowania leczenia Glejaków; The molecular basis for treatment of gliomas; Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010, tom 6, nr 2, 73–78; Copyright © 2010 Via Medica; ISSN 1734–3542; www.opk.viamedica.pl.