



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

**Biuro Prezesa**

**Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego  
obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9,  
dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii  
niestandardowej**

Raport skrócony

Nr: AOTM-BP-431-18/2013

Warszawa, grudzień 2013 r.

Spis treści

<b>1.</b>	<b>Informacja dotycząca zlecenia Ministra Zdrowia .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
2.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	5
2.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji .....	6
2.3.	Problem zdrowotny.....	7
2.3.1.	Charakterystyka problemu zdrowotnego.....	7
2.3.2.	Epidemiologia.....	8
2.3.3.	Diagnostyka.....	9
2.3.4.	Leczenie.....	10
2.3.5.	Rokowanie.....	13
2.4.	Oceniana interwencja .....	13
2.4.1.	Charakterystyka substancji czynnej.....	13
2.4.2.	Status rejestracyjny ocenanej interwencji .....	14
2.5.	Interwencje alternatywne.....	14
<b>3.</b>	<b>Dostępność i stan finansowania w Polsce .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Opinie ekspertów .....</b>	<b>17</b>
<b>5.</b>	<b>Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii.....</b>	<b>18</b>
5.1	Rekomendacje kliniczne .....	18
5.2.	Rekomendacje finansowe.....	20
<b>6.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej .....</b>	<b>21</b>
6.2.	Metodyka analizy klinicznej .....	21
6.2.	Odnalezione publikacje .....	21
6.3.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	23
6.4.	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	29
<b>7.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....</b>	<b>31</b>
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>36</b>
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>38</b>

## Wykaz skrótów

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,  
**AUC** – stężenie - czas, (ang. Area under curve),  
**bd** - brak danych,  
**CGT** – schemat cysplatyna/gemcytabina/treosulfan,  
**EDF** - European Dermatology Forum,  
**EADO** - European Association of Dermato-Oncology,  
**EMA**- Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency),  
**EORTC**- European Organization of Research and Treatment of Cancer,  
**FDA** - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (ang. Food and Drug Administration),  
**GemT** – schemat gemcytabina/treosulfan,  
**IARC** -International Agency for Research on Cancer,  
**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów,  
**MD** - średnia różnica (ang. mean difference),  
**N** – liczba pacjentów w badaniu,  
**n** – liczba pacjentów w grupie,  
**nd** - nie dotyczy,  
**NFZ**- Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NS** – wynik nieistotny statystycznie,  
**NNT** – ang. number needed to treat,  
**NNH** – ang. number needed to harm,  
**OR** – iloraz szans (ang. odds ratio),  
**ORR** - odpowiedź całkowita (ang. overall response rate)  
**OS** - przeżycie całkowite (ang. overall survival)  
**PFS** - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival),  
**PR**- częściowa remisja (ang. partial remission),  
**PBRT** – terapia protonowa (ang. proton beam radiation therapy),  
**RB** – korzyść względna (ang. risk benefit)  
**RCT** – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised control trial),  
**RD** – różnica ryzyk (ang. risk difference),  
**RK AOTM** – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych,  
**RR** – ryzyko względne (ang. relative risk),  
**URPL** –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.),  
**Ustawa refundacyjna** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.),  
**TTT** - termoterapia przezżrenicza (ang. transpupillary thermotherapy),

## **1. Informacja dotycząca zlecenia Ministra Zdrowia**

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

---

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

**treosulfan w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C69 i C69.9**

Zakres finansowanych świadczeń:

**chemioterapia niestandardowa**

---

**Wnioskodawca (pierwotny):** bd

**Podmiot odpowiedzialny:**

Treosulfan jest dostępny w Europie i USA, najczęściej jako lek o nazwie handlowej Ovastat lub Treosulfan firmy Medac.

Lek nie jest zarejestrowany w Polsce, nie jest również zarejestrowany w ramach procedury Centralnej przez EMA.

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM: 15 października 2013 r.), dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniu wg kodów ICD-10: C69, C69.9.

Tabela 1. Wskazania objęte zleceniem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C69	Nowotwór złośliwy oka
C69.9	Nowotwór złośliwy (oko, nie określone)

Minister Zdrowia w piśmie z dnia 06-11-2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego ograniczonego do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania świadczenia obejmującego podanie terosulfanu we wnioskowanych wskazaniach.

W toku prac, zwrócono się również drogą elektroniczną do przedstawicieli podmiotu odpowiedzialnego w Polsce, firmy Medac, o przekazanie posiadanych informacji dotyczącej statusu refundacyjnego leku treosulfan oraz udostępnienie publikacji dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Przy opisie problemu zdrowotnego wykorzystano fragmenty zawarte w raporcie „Terapia protonowa nowotworów oka” ( Raport skrócony AOTM–DS–DKTM-431-01-2011).

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

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

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dokumenty nr i data wydania	Treść dokumentu
<b>zakwalifikowania terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2012 z dnia 27 lutego 2012 w sprawie zakwalifikowania terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego w kształcie zaproponowanym w zleceniu. Jednocześnie Rada rekomenduje finansowanie terapii protonowej w czerniaku błony naczyniowej oka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wśród nowotworów oka jedynie w czerniaku błony naczyniowej oka korzystne wyniki terapii protonowej są udokumentowane.</p>
<p>Rekomendacja nr 8/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „terapia protonowa nowotworów oka” do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego lub w zakresie świadczeń wysokospecjalistycznych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „terapia protonowa nowotworów oka”, jako świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych, we wskazaniu czerniak błony naczyniowej.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „terapia protonowa nowotworów oka”, jako świadczenia gwarantowanego, we wskazaniu czerniak błony naczyniowej, odnośnie którego dostępne są dane z piśmiennictwa potwierdzające skuteczność protonoterapii w tym wskazaniu. W świetle odnalezionych przeglądów systematycznych, można stwierdzić, iż protonoterapia może przynosić korzyści wybranym pacjentom z czerniakiem błony naczyniowej, zwłaszcza tym, u których nie można zastosować klasycznej radioterapii. Należy jednak pamiętać, iż także protonoterapia niesie za sobą ryzyko działań niepożądanych. Z uwagi na brak dostępnych badań dokumentujących wpływ przedmiotowej technologii na pozostałe subpopulacje pacjentów Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, nie rekomenduje finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego w innych wskazaniach. Przegląd obecnie dostępnych publikacji nie pozwala na podanie jednoznacznej odpowiedzi na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii wiązką protonów w innych nowotworach oka.</p>

## **2.3. Problem zdrowotny**

### **2.3.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego**

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym [1]. Coraz doskonalsza diagnostyka, wczesne wykrywanie i postępy w leczeniu nowotworów oka i jego aparatu ochronnego przedłużają chorym życie i zwiększają liczbę pacjentów wymagających opieki okulistycznej. Znajomość epidemiologii, charakterystyki klinicznej guzów oka, jak również wczesne wykrywanie zmian małych, często bezobjawowych, zwiększa szanse skutecznego leczenia [1]. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków [2].

#### **Nowotwory wewnątrzgałkowe**

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Mogą występować zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Jeśli chodzi o nowotwory u dzieci, najczęściej występującym jest siatkówczak. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. Występują również nowotwory łagodne, które nie dają odległych przerzutów, a ich rozrost może prowadzić do ślepoty. Są to między innymi naczyniaki siatkówki oraz naczyniówki, gruczolaki, gwiazdziaki oraz kostniaki. Guzy te najczęściej usuwane są w całości [3].

#### **Siatkówczak (ang. *retinoblastoma*)**

Siatkówczak ma zwykle postać złośliwą. Guz ten uwarunkowany jest genetycznie i jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Do jego objawów zalicza się wytrzeszcz, pogorszenie widzenia, ból oczu, a czasem prowadzi do jaskry. Metodami jego leczenia jest chemioredukcja, miejscowe stosowanie kombinacji brachyterapii i krioterapii. Nowotwór ten najczęściej występuje u dzieci, z częstością 95-125 przypadków na 100 tys. urodzeń [3].

#### **Czerniak błony naczyniowej oka (ang. *eye melanoma*)**

Najczęstszym guzem pierwotnym wewnątrzgałkowym jest czerniak błony naczyniowej. Daje on często odległe przerzuty np. do wątroby i płuc. Jest najczęściej spotykany u osób dorosłych w podeszłym wieku i czasem może nie dawać żadnych objawów. Do najczęstszych symptomów można zaliczyć pogorszenie wzroku oraz ubytki w polu widzenia. Rokowania uzależnione są od wieku chorego, ogólnego stanu zdrowia i wielkości guza. W momencie rozpoznania zaledwie u 2% chorych stwierdza się obecność przerzutów, ostatecznie jednak połowa chorych umiera z powodu rozsiania nowotworu. 5 letnia śmiertelność z powodu czerniaka błony naczyniowej sięga nawet 53%. Według danych z piśmiennictwa mediana przeżyć waha się od 2 do 9 miesięcy [4]. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemooporne przerzuty do wątroby [4].

Do najczęstszych symptomów nowotworu oka zalicza się wytrzeszcz oczu, ból oczu oraz pogorszenie widzenia i wystąpienie ubytków w polu widzenia.

U dorosłych najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi wewnątrzgałkowymi są **guzy przerzutowe**. Bardzo często obejmują one obie gałki oczne i mogą również występować w postaci mnogich guzów w tylko jednym oku. Wystąpienie przerzutów do oka jest związane z zapadalnością na określony typ nowotworu oraz płeć. U kobiet w największym procencie (70-80%) jest to rak sutka, a na drugim miejscu (10%) rak płuc, zaś u mężczyzn przerzuty do oka daje najczęściej (40-60%) rak płuc. Leczenie guzów przerzutowych opiera się na tych samych metodach, co leczenie czerniaka błony naczyniowej, dodatkowo można stosować ogólną chemioterapię lub immunoterapię, która prowadzi do redukcji guzów[3]..

### 2.3.2. Epidemiologia

Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów [1]. Według niektórych autorów ta grupa schorzeń stanowi 0,11-1,8% ogółu chorób oczu [1]. Występowanie nowotworów układu wzrokowego u dzieci jest częstsze, stanowią one od 0,5% do 4% ogólnej liczby nowotworów [1]. Nowotwory powiek stanowią przeciętnie 42-46,8% wszystkich nowotworów oka i jego aparatu ochronnego, w tym w 63% przypadków występuje rak powiek [1]. Częstość lokalizacji nowotworów skóry w powiece wynosi 5-15% [1].

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oka według danych Centrum Onkologii na przestrzeni lat 2007-2009 średnio wynosi 261 przypadków, zaś liczba zgonów w tych samych latach średnio wynosi 42,7 przypadków[3].

**Tabela 3. Liczba zachorowań oraz zgonów z powodu nowotworów złośliwych oka w latach 2007-2009 na podstawie danych Centrum Onkologii.**<sup>1</sup>

Rok	Liczba zachorowań			Liczba zgonów		
	M	K	Razem	M	K	Razem
<b>2007</b>	128	115	243	41	32	73
<b>2008</b>	133	147	280	41	40	81
<b>2009</b>	128	132	260	38	36	74
<b>Ogółem</b>	389	394	783	120	108	128

Najczęściej występującym guzem pierwotnym jest czerniak błony naczyniowej. Jego częstość występowania jest zależna od kilku czynników. Pierwszym z nich jest rasa:

1. Kaukaska – 19,2/ 1 mln

<sup>1</sup> <http://85.128.14.124/krn/>



2. Żółta – 0,38/ 1 mln
3. Czarna – 0,31/ 1 mln

Istotnym czynnikiem jest również kolor tęczówki - czerniak błony naczyniowej szacunkowo występuje częściej o 1,7-3 razy u osób z jasną tęczówką (niebieską), niż z ciemnymi (brązowymi) tęczówkami. Na zapadalność ma również duży wpływ wiek. Między 15, a 44 rokiem życia zapadalność wynosi 2,5 przypadków 1 mln/1 rok, powyżej 50 r.ż. występuje 21 przypadków na 1 mln/1 rok, zaś powyżej 65 r.ż. wzrasta już do 25 przypadków na 1ml/1rok.<sup>2</sup>

Jeśli chodzi o ryzyko występowania guzów przerzutowych czynnikami ryzyka jest występowanie określonych pierwotnych nowotworów oraz płęć. U kobiet jest to rak sutka 80%, rak płuc 10%, ogniska nieznanne 10% oraz inne typy nowotworów < 1%. Nowotwory będące czynnikiem ryzyka u mężczyzn to przede wszystkim nowotwory płuc 40-60%, nieznanne ogniska pierwotne 25% oraz inne typy nowotworów 10%. Siatkówczak występuje przede wszystkim u dzieci w wieku ok. 2 lat i najczęściej uwarunkowany jest genetycznie [3].

### 2.3.3. Diagnostyka

W większości przypadków, z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać nowotwory na podstawie ich obrazu klinicznego, podczas oglądania chorego w świetle dziennym i w oparciu o dane uzyskane z wywiadu. Dodatkowych informacji dostarcza wynik badania histopatologicznego wykonanej wcześniej biopsji. W przypadku niewielkich zmian zlokalizowanych na zewnątrz oczodołu, szczególnie w okolicy powiek, badania te są wystarczające dla rozpoczęcia leczenia. W przypadku rozległych i głębokich zmian nowotworowych i w razie podejrzenia lokalizacji pierwotnie wewnątrz oczodołu, lub wnikania guza do oczodołu z zewnątrz koniecznym jest wykonanie dodatkowych badań obrazowych, np.: ultrasonografii, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego [2].

Ponieważ nowotwory oka występują stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów nie ma powszechnie zalecanych badań przesiewowych w ich kierunku. W celu wczesnego wykrycia należy przeprowadzać regularne badania oczu, szczególnie u osób będących w grupie ryzyka występowania nowotworów oka.

Nowotwory oka diagnozowane są poprzez rozpoznanie najpopularniejszych symptomów ich występowania, takich jak problemy z widzeniem, utrata w polu widzenia, występowanie rosnących zmian na tęczówce czy też zmiany pozycji gałki ocznej w oczodole [3].

---

<sup>2</sup> Radioterapia protonowa w leczeniu nowotworów oka, Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Katedra Okulistyki UJ CM, <http://www.ifj.edu.pl/wyd/radioterapia/brd.pdf?lang=en>,

W badaniach obrazowych wykorzystuje się różnego rodzaju metody, aby otrzymać obraz gałki ocznej: fale dźwiękowe, rentgenowskie oraz pola magnetyczne. W celu rozpoznania nowotworu oka u ponad 95% pacjentów wykonuje się obraz dna oka oraz badanie USG.<sup>3</sup>

#### 2.3.4. Leczenie

##### Sposób postępowania z pacjentem [3].

**Guzy przerzutowe** oraz **czerniak błony naczyniowej** są najczęściej występującymi nowotworami oka u pacjentów dorosłych. Ryzyko ich wystąpienia uwarunkowane jest między innymi poprzez wiek jak również w przypadku guzów przerzutowych występowaniem innych nowotworów. Zarówno guzy przerzutowe jak i czerniaka błony naczyniowej leczy się za pomocą takich samych metod.

Wśród guzów rozróżnia się podział na guzy małe, średnie oraz duże. Za guzy małe uważa się guzy, których średnica jest mniejsza niż 10 mm, guzy średnie to guzy o średnicy od 10 do 15 mm, zaś guzy duże klasyfikuje się, jako guzy o średnicy powyżej 15 mm zajmujące 30 % gałki ocznej.<sup>4</sup>

W leczeniu nowotworów oka można wyróżnić cztery główne rodzaje leczenia:

1. zabiegi operacyjne,
2. radioterapia,
3. terapia laserowa,
4. chemioterapia.

**Zabiegi operacyjne** stosowane są w zależności od wielkości i położenia guza. Obecnie stosowane są znacznie rzadziej ze względu na postępy w radioterapii. Do zabiegów chirurgicznych można zaliczyć usunięcie części tęczówki samej, razem z niewielką częścią gałki ocznej lub ciała rzęskowego. Tego typu operacje stosowane są w przypadku małych czerniaków tęczówki. Możliwa jest również resekcja nowotworu (usunięcie) w przypadku małych czerniaków ciała rzęskowego lub naczyniówki, jednak jest to wyjątkowo trudny zabieg, który może skutkować poważnymi powikłaniami i problemami z zachowaniem funkcji widzenia u pacjenta. W przypadku dużych guzów, które zajmują ponad 30% gałki ocznej wykonuje się zabieg wyłuszczenia polegający na usunięciu całej gałki ocznej. Może być on stosowany również przy małych guzach, ale obecnie odchodzi się od tego rodzaju operacji na rzecz radioterapii, która umożliwia

---

<sup>3</sup> Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003100-pdf.pdf>

<sup>4</sup> Margo CE, The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview, <http://www.moffitt.org/CCJRoot/v11n5/pdf/304.pdf>, September/October 2004, Vol. 11, No. 5,

zachowanie narządu wzroku oraz jego funkcji. W przypadku wyłuszczenia gałki ocznej możliwe jest umieszczenie w oczodole implantu.<sup>5</sup>

Alternatywą dla zabiegów chirurgicznych jest **radioterapia**, która pozwala na zachowanie oka oraz funkcji widzenia u pacjenta. W radioterapii stosuje się wysokie dawki promieniowania w celu uśmiercenia komórek nowotworowych. W tym rodzaju terapii występuje możliwość utraty narządu wzroku, jeśli dawka skierowana zostanie na inne partie gałki ocznej poza guzem.

**Brachyterapia** jest radioterapią, która polega na umieszczeniu, w guzie lub w jego pobliżu, małych radioaktywnych kapsułek. Jest to obecnie najpowszechniejsza metoda stosowana w leczeniu małych i średnich nowotworów oka, która wykazuje się taką samą skutecznością jak zabieg wyłuszczenia gałki ocznej. Kapsułki wykonane z radioaktywnego materiału umieszczane są na zewnątrz oka razem ze specjalnymi plastrami, które pozwalają utrzymać je w odpowiednim miejscu. Zabieg ten trwa zwykle około 1-2 godzin, a kapsułki wraz z plastrami pozostawiane są na okres 4-7 dni w zależności od wielkości guza i mocy brachyterapii. Terapia ta nie może być stosowana dla guzów umieszczonych w okolicach nerwu wzrokowego, który odpowiada za przewodzenie sygnałów z oka do mózgu.

Drugim rodzajem radioterapii jest **radioterapia zewnętrzną wiązką**. Są to wszystkie rodzaje radioterapii, których źródło nie jest umieszczone w ciele człowieka, a wiązka promieniowana jest skoncentrowana wyłącznie na guzie. W leczeniu nowotworów oka wykorzystywane są głównie dwa rodzaje radioterapii zewnętrzną wiązką. Pierwsza z nich to **terapia protonowa**, która wykorzystuje pozytywne części atomu, jakimi są protony w celu skoncentrowania ich wiązki na nowotworze oka. W przeciwieństwie do promieni X, które uwalniają energię zarówno przed jak i po osiągnięciu celu, protony powodują niewielkie uszkodzenia tkanek, przez które przechodzą. Działanie to skutkuje większym napromieniowaniem samego guza przy znacznie mniejszym uszkodzeniu tkanek go otaczających. Leczenie tą metodą nie jest bolesne i stosowane jest w leczeniu nowotworów małych oraz średnich. Terapia wiązką protonów jest jednak stosunkowo droga. W przypadku terapii wiązką protonów oraz brachyterapii może wystąpić uszkodzenie zdrowych części gałki ocznej i w konsekwencji doprowadzić do utraty wzroku lub konieczności wyłuszczenia całej gałki ocznej. Drugim rodzajem terapii wiązką zewnętrzną jest **radiochirurgia stereotaktyczna**, która dostarcza dużą i precyzyjną wiązkę promieniowania w obszar guza podczas jednej sesji. W rzeczywistości nie jest to zabieg chirurgiczny, a wiązka promieni może być dostarczona w dwojaki sposób. Pierwszą metodą jest jednorazowe skoncentrowanie 'tysięcy' wiązek promieniowania pod różnym kątem na guzie. Metoda ta wykorzystywana jest przy użyciu tzw. Gamma Knife. Drugim sposobem jest wykorzystanie linowego

---

<sup>5</sup> Gragoudas ES, Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years, <http://www.iovs.org/content/47/11/4666.full.pdf>, Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2006, Vol. 47, No. 11

akcelatora (maszyny tworzącej promieniowanie) kontrolowanego za pomocą komputera. Maszyna porusza się wokół głowy pacjent wysyłając wiele wiązek promieniowania do guza pod różnym kątem, ale nie w tym samym czasie.

Kolejną formą terapii jest **terapia laserowa**, czyli leczenie wiązką światła lub lasera diodowego. Przeźreniczna termoterapia (TTT) jest jedną z najczęściej stosowanych form leczenia czerniaka błony naczyniowej. W tym leczeniu stosowana jest podczerwień w celu ogrzania guza i spowodowania jego obumarcia. Metoda ta uważana jest za skuteczną w leczeniu małych guzów, ponieważ mają one tendencję do dużej absorpcji światła. Leczenie to zazwyczaj nie jest stosowane jako główne leczenie, ale jako leczenie pomocnicze po brachyterapii. Negatywnym efektem tej terapii może być uszkodzenie zdrowych partii gałki ocznej, co może skutkować utratą wzroku.

Ostatnią formą leczenia jest **chemioterapia** podawana dożylnie lub doustnie, ma ona wpływ na cały organizm pacjenta. Ten rodzaj leczenia stosowany jest zazwyczaj w przypadku guzów przerzutowych. Chemioterapia podawana może być jako główne leczenie, częściej jednak stosowana jest jako leczenie pomocnicze w radioterapii. Dawka, w jakiej jest podawana zależy od wielkości guza i jego zaawansowania. Chemioterapia wywołuje szereg działań niepożądanych, które mają negatywny wpływ na samopoczucie pacjenta, takich jak wypadnie włosów, utrata apetytu, nudności oraz wymioty i wiele innych.<sup>6</sup>

**Siatkówczak** jest złośliwym guzem siatkówki i zwykle występuje u dzieci w wieku 2 lat. Nowotwór ten może prowadzić do utraty wzroku, a w niektórych przypadkach nawet do śmierci. Jednak odpowiednia diagnoza oraz dobór leczenia może znacznie zwiększyć możliwość uratowania wzroku u młodych pacjentów. Postępowanie z pacjentami w wieku 2 lat ma przede wszystkim na celu zmniejszenie śmiertelności, zachowanie funkcji wzroku oraz zapobieganie długofalowym komplikacjom. Sposób leczenia ustalany jest dla każdego pacjenta indywidualnie po oszacowaniu wielkości guza i jego lokalizacji, pochodzenia guza oraz wieku pacjenta. Możliwości leczenia siatkówczaka u dzieci obejmują wyłuszczenie gałki ocznej, zewnętrzną radioterapię wiązkową (terapię wiązką protonów), brachyterapię, termoterapię, chemioterapię, fotokoagulację oraz kriokoagulację. Aby sprawować większą kontrolę nad guzem stosuje się terapię skojarzoną. W przypadku wystąpienia dużych nowotworów stosuje się wyłuszczenie oka, jednak obecnie próbuje się stosować terapie, które pozwalają zachować gałkę oczną. W tym celu często stosuje się radioterapię, w tej grupie pacjentów może jednak prowadzić do długofalowych komplikacji takich jak suchość oka, wystąpienia zaćmy czy pojawienia się asymetrii twarzy. W leczeniu siatkówczaków u dzieci

---

<sup>6</sup> Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003100-pdf.pdf>,

stosuje się chemioterapię wraz z tradycyjnym leczeniem, aby ograniczyć stosowanie radioterapii oraz wyłuszczenia gałki ocznej.<sup>7</sup>

Metody pozwalające na zachowanie gałki ocznej (brachyterapia, resekcja guzów) stały się w ostatnim dziesięcioleciu metodami leczenia z wyboru w przypadkach: małych i średnich czerniaków, guzów przerzutowych i siatkówczaków. W przypadku dużych guzów nadal konieczne jest wyłuszczenie gałki ocznej.

### **2.3.5. Rokowanie**

W przypadku guzów o średnich wymiarach, metoda leczenia, która byłaby najbardziej skuteczna nie jest ustalona. Najświeższe dane wskazują, że dane dotyczące przeżycia są zbliżone do siebie w radioterapii (brachyterapii) oraz w zabiegu wyłuszczenia oka. Stosowanie leczenia radioterapii zewnętrzną wiązką przy dużych guzach nie wykazuje porównywalnych efektów z wyłuszczeniem oka jeśli chodzi o przeżycie, nie ma także różnic w 5 letnim przeżyciu pacjentów z czerniakiem o średniej wielkości, jeśli chodzi o porównanie brachyterapii z wyłuszczeniem gałki ocznej. Radioterapia daje jednak możliwość uratowania gałki ocznej i zachowania funkcji widzenia.<sup>8</sup>

## **2.4. Oceniana interwencja**

### **2.4.1. Charakterystyka substancji czynnej**

Treosulfan należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Kod ATC: L 01 A B 02.

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu. Treosulfan chemicznie to L-threitol-1,4-bis-methanesulfonate. Treosulfan ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania [4].

Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym. Po podaniu doustnym wchłania się praktycznie całkowicie, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około 1,5 godzinie (t<sub>max</sub>). Wartość stężenia maksymalnego (C<sub>max</sub>) po podaniu doustnym jest znacząco niższa niż po podaniu dożylnym.

Treosulfan ulega szybkiej eliminacji z krwi, a osiągnięte maksymalne stężenie (C<sub>max</sub>) oraz wielkość AUC (stężenie–czas, ang. Area under curve, AUC) zależą od podanej dawki. Inne parametry farmakokinetyczne, takie jak okres połtrwania (T<sub>1/2</sub>), objętość dystrybucji (V<sub>d</sub>) czy szybkość eliminacji nerkowej są niezależne od podanej dawki leku. Około 30% treosulfanu ulega wydaleniu przez nerki w postaci niezmienionej, z czego 90% w ciągu pierwszych 6 godzin od infuzji [4].

---

<sup>7</sup> McDaid C, Hartley S, Bagnall A-M, Systematic review of effectiveness of different treatments for childhood retinoblastoma, NHS, 2005

<sup>8</sup> Margo CE, The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview, September/October 2004, Vol. 11, No. 5 <http://www.moffitt.org/CCJRoot/v11n5/pdf/304.pdf>,

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m<sup>2</sup> jednorazowo, co 3–4 tygodnie [4].

Treosulfan jest zarejestrowany w leczeniu drugiej linii raka jajnika opornego na pochodne platyny. Może być rozważaną opcją jako pierwszy rzut u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny. Stosowanie treosulfanu w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii wymaga dalszych badań klinicznych [4].

Na podstawie badań przedklinicznych wykazano, że treosulfan wykazuje aktywność w stosunku do mięsaka Ewinga, raka piersi, raka prostaty, raka nerki, raka płuca i glejaków [4]. Wciąż jednak brakuje danych, które pozwoliłyby włączyć treosulfan do standardowego leczenia w walce z tymi nowotworami. Obecnie lek stosuje się w onkohematologii w leczeniu białaczek i nawrotowych niezrniecznych chłoniaków złośliwych [4].

#### **2.4.2. Status rejestracyjny ocenanej interwencji**

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny, produkt leczniczy Treosulfan jest zarejestrowany w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś, przy czym w żadnym kraju nie jest zarejestrowany w nowotworze oka. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). Ostatnia – Białoruś 2010 r. W USA lek jest zarejestrowany od 1994 r. oraz ma statut leku sierociego (we wskazaniu rak jajnika)<sup>9</sup>.

W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu. Firma Medac nie posiada i nie ma wiedzy o istnieniu analiz HTA dla ww. produktu.

Informacja o statusie rejestracyjnym omawianej interwencji stanowi załącznik nr 1 do niniejszego opracowania.

#### **2.5. Interwencje alternatywne**

Zgodnie z odnalezionym piśmiennictwem i opinią eksperta klinicznego, treosulfan w nowotworach oka stosowany jest wyłącznie w czerniaku błony naczyniowej oka.

Ekspert wskazuje jako komparator dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem.

Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowana jest również wielolekowa chemioterapia (w tym w badaniach klinicznych) w skład której wchodzi m.in. substancje czynne: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF-a2b, IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Większość schematów stosowana jest jako leczenie off-label.

---

<sup>9</sup> Źródło: [www.fda.gov.pl](http://www.fda.gov.pl) (dostęp:06.12.13r.)

Podkreślić należy fakt, że przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. Według danych z piśmiennictwa mediana przeżyć waha się od 2 do 9 miesięcy. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1% . Aktywność treosulfanu badanego w liniach komorkowych czerniaka błony naczyniowej może być znacznie wyższa, szczególnie w przypadku połączenia treosulfanu z gemcytabiną. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka [4].

### 3. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Lek nie jest systemowo finansowany ze środków publicznych (nie znajduje się na wykazach refundacyjnych).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ pismem z dn. 12.11.2013 r. (znak:NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/AM) w 2012 r. treosulfan nie był finansowany, nie występowało również o zgodę na ocenianą terapię. Finansowanie w 2013 r. przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4. Wielkość finansowania treosulfanu w 2013 r. w przedmiotowym wskazaniu**

Rok	Substancja czynna [dawka]	Wskazanie określone kodem ICD10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość refundacji leku dla wydanych zgód [PLN]
2013	treosufan	C69	1	1	87 336
		C69.9	1	2	208 692

Wg danych NFZ treosulfan we wskazaniu określonych kodami C69 oraz C69.9 w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 był przedmiotem 2 wniosków o refundację, w ramach czego wydano 3 zgody. W 2013r. wartość refundacji treosulfanu w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych wskazaniach wyniosła 296 028 zł.



#### 4. Opinie ekspertów

W toku prac wystąpiono o opinię do Prof. dr hab. n med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej z prośbą o przedstawienie stanowiska odnośnie zasadności finansowania przedmiotowej technologii medycznej.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Szacowana populacja z podanym wskazaniem, u których technologia może być stosowana	Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
Prof. dr hab. n med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii	Finansowanie treosulfanu może być rozważane w przypadku chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia choroby) czerniaka błony naczyniowej oka w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia. Lek jest najczęściej stosowany w schemacie z cisplatyną i/lub gemcytabiną.	Kilkunastu chorych rocznie (niewielka liczba związana z dość szerokim spektrum możliwości leczenia systemowego chorych na czerniaki).	Dakarbazyna.

## 5. Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii

### 5.1 Rekomendacje kliniczne

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne wskazujące na stosowanie treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka.

Tabela 6. Przegląd rekomendacji dotyczących zastosowania treosulfanu

Kraj	Autor, Organizacja, Rok	Komentarz										
Europa	Multi-disciplinary experts from the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).  Garbe C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012 [5]	Chemioterapia zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej:										
		Table 9 Chemotherapy for advanced uveal melanoma										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1236 922 1496 970">Medication</th> <th data-bbox="1496 922 2049 970">Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1236 970 1496 1114">Fotemustine</td> <td data-bbox="1496 970 2049 1114">Induction cycle 100 mg/m<sup>2</sup> intraarterial (hepatic artery) over 4 h weekly for 4 weeks; then 5 week pause; then repeat every 3 weeks</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1236 1114 1496 1169">Treosulfan/Gemcitabine</td> <td data-bbox="1496 1114 2049 1169">Treosulfan 5 g/m<sup>2</sup> i.v. day 1</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1496 1169 2049 1225">Gemcitabin 1 g/m<sup>2</sup> i.v. day 1</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1496 1225 2049 1281">Repeat every 3 weeks</td> </tr> </tbody> </table>	Medication	Dose	Fotemustine	Induction cycle 100 mg/m <sup>2</sup> intraarterial (hepatic artery) over 4 h weekly for 4 weeks; then 5 week pause; then repeat every 3 weeks	Treosulfan/Gemcitabine	Treosulfan 5 g/m <sup>2</sup> i.v. day 1		Gemcitabin 1 g/m <sup>2</sup> i.v. day 1		Repeat every 3 weeks
		Medication	Dose									
Fotemustine	Induction cycle 100 mg/m <sup>2</sup> intraarterial (hepatic artery) over 4 h weekly for 4 weeks; then 5 week pause; then repeat every 3 weeks											
Treosulfan/Gemcitabine	Treosulfan 5 g/m <sup>2</sup> i.v. day 1											
	Gemcitabin 1 g/m <sup>2</sup> i.v. day 1											
	Repeat every 3 weeks											

<p>Niemcy</p>	<p>German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 [6]                  Autorzy rekomendacji zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Treosulfan w skojarzeniu z gemcytabiną wymieniony jest w schematach leczenia czerniaka błony naczyniowej:                  Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1 i 8.                  Treosulfan 3500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1 i 8                  Cykle- co 4 tygodnie</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>Thames Valley Chemiotherapy regiments Skin, 2013 [7]  <i>(schematy chemioterapii podawane w leczeniu szpitalnym)</i></p>	<p>Treosulfan w skojarzeniu z gemcytabiną wymieniony jest w schematach leczenia czerniaka błony naczyniowej:                  Treosulfan 5g/m<sup>2</sup> , Gecytabina 500mg/m<sup>2</sup>                  Cykl: co 21 dni (6 cykli)</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>North West London Cancer Network 2012 [8]  <i>(schematy chemioterapii podawane w leczeniu szpitalnym)</i></p>	<p>Treosulfan w skojarzeniu z gemcytabiną wymieniony jest w schematach leczenia przerzutowego czerniaka błony naczyniowej:                  W pierwszej kolejności wskazane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych.  <b>Stosowany jest schemat</b>                  Treosulfan 5gram/m<sup>2</sup> IV przez 30 min Dzień 1/ Gemcitabine 2500mg/m<sup>2</sup> IV przez 30 min Dzień 1/ Cykl: co 21 dni (do 8 cykli)</p>

## 5.2. Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej (treosulfan w nowotworach oka).

Należy podkreślić fakt, iż produkty zawierające treosulfan są na rynkach krajowych dostępne od wielu lat, wprowadzane są w ramach wewnętrznych regulacji i w ten sam sposób są refundowane.

## 6. Ocena efektywności klinicznej

### 6.2. Metodyka analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację przede wszystkim już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo przeszukano piśmiennictwo odnalezionych dokumentów. W celu identyfikacji badań przeszukano w dn. 04.12.2013 r. następujące bazy medyczne:

- PubMed
- Cochrane Library
- Embase

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci z nowotworem oka

**Interwencja:** leczenie treosulfanem

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Dodatkowe ograniczenia:**

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

### 6.2. Odnalezione publikacje

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny dotyczący stosowania interwencji w czerniaka błony naczyniowej oka, w tym treosulfanu, **Buder 2013 [9]**, którego celem była ocena obecnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka i oceny wyników leczenia poszczególnymi terapiami (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR)).

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 9 badań klicznych (Atzpodien 2008, O'Neill 2006, Schmittel 2005a, Schmittel 2006, Corrie 2005, Schmittel 2005b, Terheyden 2004, Keilholz 2004, Pfohler

2003), które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z wymienionych badań nie było badaniem III fazy. Jedno z odnalezionych badań było randomizowanym badaniem II fazy.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov nie odnaleziono informacji o toczących się aktualnie badaniach dotyczących ocenianej technologii medycznej.

W ocenie bezpieczeństwa przytoczono również wnioski zawarte w monografii r IARC (International Agency for Research on Cancer).

### 6.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionego przeglądu systematycznego Budner 2013. Z uwagi na charakter przeglądu, dodatkowo przedstawiono kluczowe informacje z odnalezionych badań klinicznych. Badania zostały włączone do ww. przeglądu, jednak przedstawiono jedynie wnioskowanie oraz szcążkowe wyniki. Z uwagi na charakter ocianianego świadczenia oraz fakt, iż stosowanie leku odbywa się w ramach wskazań pozarejestacyjnych zasadnym wydaje się wskazanie kluczowych informacji z poszczególnych badań.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu Budner 2013

<b>Buder 2013, przegląd systematyczny[9]</b>	
Celem przeglądu była ocena dostępnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka oraz ocena wyników leczenia (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR))	
<b>Kryteria</b>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka</p> <p><b>Interwencja:</b> nie ograniczono</p> <p>Wyłączono: Badania in vitro, diagnostykę, leczenie nowotworu pierwotnego, opisy pojedynczych przypadków, badania kliniczne miejscowo zaawansowanej postaci choroby</p>
<b>Wyszukiwanie</b>	Pubmed, Web of Knowledge, congress abstract via the American Society of Clinical Oncology oraz The ClinicalTrials.gov (od 1980 do 22.05.2013 ).
<b>Wyniki wyszukiwania</b>	Do przeglądu włączono 40 publikacji (łącznie liczba chorych: 841). Liczby pacjentów wahała się od 4 do 171 w poszczególnych badaniach. Histologiczne potwierdzenieprzerzutów stwierdzono w 19/40 badań. Immunohistochemiczne potwierdzenie (test C-kit) przeprowadzono w jednym badaniu. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat; 546 pacjentów leczono w pierwszej linii natomiast 229 pacjentów otrzymywało wcześniej terapię, w tym

	chirurgia, chemioterapia lub immunoterapia.
<b>Badania dotyczące treosulfanu</b>	Odnaleziono 9 publikacji: 2 badania pilotażowe, 2 badania I fazy, 5 badań II fazy (w tym jedno RCT)
<b>Wnioski</b>	Zdaniem autorów przeglądu systematycznego, najlepiej zbadaną klinicznie chemioterapią jest <u>skojarzenie gemcytabiny z treosulfanem</u> (oceniana w sześciu badaniach I i II fazy). Wysoka odpowiedź ORR (28,6%) z osiągniętym OS = 15,3 m-ca i PFS = 7,1 m-ca została wykazana w 1 badaniu (badanie pilotażowe Pfohler 2003). Wyniki te jednak nie zostały odtworzone w żadnym z późniejszych badań do którego włącznie więcej niż 20 pacjentów. Raporty na temat chemioterapii łącznej: cisplatyna / gemcytabina / treosulfan nie wykazały żadnych odpowiedzi.

Poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę odnalezionych badań dotyczących treosulfanu.

**Tabela 8. Charakterystyka odnalezionych badań dotyczących treosulfanu**

Autor, rok	Rodzaj badania	Kryteria włączenia	Badane Interwencje	Wyniki badania	Wnioski z badania
Atzpodien 2008[10]	Badanie pilotażowe. Oceniano skuteczność schematu cisplatyny, gemcytabiny i treosulfan (CGT) w różnych liniach leczenia (I linia, n=1; II linia, n=9; III linia, n= 1, IV linia, n=1) . Kryteria odpowiedzi: WHO	Włączono dorosłych pacjentów (n=12, średnia wieku 62 lata) z nawrotowym czerniakiem błony naczyniowej oka w IV stadium ( wg. AJCC)	Pacjenci otrzymywali leczenie w schemacie: 40 mg / m <sup>2</sup> dożylnie cisplatyna, 1,000 mg / m <sup>2</sup> dożylnie gemcytabina, i 2500 mg / m <sup>2</sup> dożylnie treosulfan dnia 1 i 8,. Czterech pacjentów otrzymywało cisplatynę w pojedynczej terapii o ustalonej dawce 100 mg. Leczenie powtarzano co 5 tygodni, aż do wystąpienia progresji choroby. Dziesięciu (83%) pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu toksyczności. Pacjenci	Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. U sześciu pacjentów ( 50 %) stwierdzono stabilizację choroby a u sześciu (50 %) progresję po pierwszej ocenie postępów. Całkowity czas przeżycia wszystkich 12 pacjentów wynosił 6 miesięcy. Pacjenci ze stabilną chorobą osiągnęli średni całkowity czas przeżycia 12 miesięcy , podczas gdy u pacjentów z progresją choroby po pierwszej ocenie mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 4 miesiące. Klasa III / IV związane hematologicznych działań niepożądanych wystąpiła u sześciu	Leczenie CGT może prowadzić do stabilizacji choroby i długotrwałego przeżycia u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby.



			otrzymali cykle CGT (zakres 1-6) do czasu progresji choroby lub do momentu zgonu	(leukopenia ) i czterech (trombocytopenia ) pacjentów.	
O'Neill 2006 [11]	Badanie II fazy. Oceniano obiektywne odpowiedzi na połączenie dakarbazyny i treosulfanu Kryteria odpowiedzi: RECIST	Włączono wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów (n=15, średnia wieku 64 lata) z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: dakarbazyna 850 mg/m <sup>2</sup> i treosulfan 8 g/m <sup>2</sup> co 21 dni (maksymalnie 6 cykli)	Zobserwowano objawy toksyczności hematologicznej (szczególnie małopłytkowość) , ale leczenie było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano odpowiedzi. Stabilizację choroby uzyskano u dwóch pacjentów. Mediana przeżycia bez progresji(PFS) od początku chemioterapii wyniosła 12 tygodni , a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 30 tygodni.	Kombinacja dakarbazyny i treosulfanu była dobrze tolerowana, nie potwierdziły się jednak wcześniejsze doniesienia sugerujące iż treosulfan jest szczególnie aktywny w czerniaku błony naczyniowej
Schmittel (a) 2005[12]	Badanie II fazy. Oceniano efektywność i toksyczność schematu CGT. Kryteria odpowiedzi: RECIST	Włączono wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów (n=19, u 17 oceniano opowiedź; średnia wieku 60 lat) z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: cysplatyna 30 lub 40 mg/ m <sup>2</sup> ), gemcytabina 1000 mg/ m <sup>2</sup> , treosulfan 3000mg/ m <sup>2</sup> – w dzień 1 i 8. Cykl był powtarzany w dzień 29 (maksymalnie 6 cykli)	Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. Stan 7 pacjentów (41%) wskazywał na stabilizację choroby, u 10 (59%) doszło do progresji. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3 miesiące, przeżycie całkowite (OS)- 7,7 miesiąca. Trombopenia i leukopenia w stopniu 3 i 4 wystąpiła u 8/19 pacjentów.	Dodanie cysplatyny do schematu GemT przyczyniło się do nadmiernej toksyczności hematologicznej bez poprawy skuteczności.
<b>Schmittel 2006[13]</b>	<b>Badanie kliniczne II fazy z randomizacją, otwarte.</b> Celem była ocena skuteczności leczenia	Włączono 48 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym	Ramię A (GemT): chemioterapia skojarzona: 1000 mg/ m <sup>2</sup> gemcytabina i 3500 mg/ m <sup>2</sup> treosulfan podawano w dniach 1 i 8	Mediana PFS pacjentów otrzymujących schemat GemT wyniosła 3 miesiące (95% CI 1.1–4.9) i 2 miesiące (95% CI 1.7–2.3) w grupie treosulfanu (p = 0.008). 6	Pierwsze randomizowane badanie u chorych z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej wykazuje na lepsze

	<p>schematem gemcytabi/treosulfan (GemT) vs monoterapia treosulfanem (T).</p> <p>Piewszorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu: stabilizacja choroby i odpowiedź na leczenie</p> <p>Dtugorzędowe: czas do progresji</p> <p>Kryteria odpowiedzi: RECIST</p>	<p>przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej, wcześniej nieleczonych chemioterapią (dopuszczalne było leczenie 1 cyklem cytokin), (n=24/24, srednia wieku 58/63 lat)</p>	<p>Ramie B (T): 3500 mg/ m<sup>2</sup> treosulfan podawano w dniach 1 i 8.</p> <p>Cykle powtórzono w dniu 29 w obu ramionach. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie przeciwwymiotne składającej się z antagonistów 5-HT3 (przed rozpoczęciem wlewu chemioterapii).</p>	<p>i 12 miesiecy PFS zaobserwowano u 35% i 18% w grupie GemT i 17%/ 0% w grupie otrzymującej T.</p> <p>U 7 pacjentów leczonych schematem GemT zaobserwowano stabilizację choroby i u 1 częściową remisję (PR), podczas gdy u chorych leczonych monoterapią nie zaobserwiano odpowiedzi, a tylko u 3 stabilizację choroby.</p> <p>ORR w grupie GemT wyniosła 4%.</p>	<p>PFS i wyższy odsetek odpowiedzi / stabilizacji choroby przy schemacie GemT.</p>
Corrie 2005[14]	<p>Badanie I fazy. Celem było określenia maksymalnej tolerowanej dawki gemcytabiny w połączeniu ze stałą dawką treosulfanu. Kryteria odpowiedzi: WHO</p>	<p>Do badania włączono 27 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, z których 22 (81%) miało postać skórną i pięciu (19%) miało czerniaka błony naczyniowej oka (n=5, srednia wieku 50 lat)</p>	<p>Pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone: gemcitabina/treosulfan Gemcytabina podawana była w różnych dawkach w skojarzeniu ze stałą dawką Treosulfanu 5 g/ m<sup>2</sup> . Schemat podawano w dniu 1 w 21 dniowych cyklach</p>	<p>Nie uzyskano odpowiedzi całkowitej ani częściowej (CR, PRS) u żadnego z 26 analizowanych pacjentów.</p> <p><u>Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej</u></p> <p>Mediana przeżycia u pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej wyniosła 53 tygodnie (20-103), czas do progresji - 27 tygodni (7–38). Mniejszą odpowiedź uzyskano u 2 pacjentów, stabilizację choroby również u 2, progresja wystąpiła u 1 pacjenta.</p>	<p>Ograniczona liczba pacjentów nie pozwala na pewne wnioskowanie dotyczące możliwości odpowiedzi na dawkowanie gemcytabiny. Jednak wyniki wydają się być zgodne z wcześniej opublikowanymi danymi klinicznymi sugerującymi, że GemT jest aktywną terapią w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej</p>

Schmittel (b) 2005[15]	Badanie II fazy. Oceniano skuteczność schematu GemT. Kryteria odpowiedzi: RECIST	Włączono dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem błony naczyniowej (n=33, średnia wieku 62 lata)	Pacjenci otrzymywali leczenie wg schematu: Grupa 1 (n=14): 1000 mg/ m <sup>2</sup> gemcytabina i 2500 mg/ m <sup>2</sup> lub 3000 mg/ m <sup>2</sup> treosulfan Grupa 2 (n=19): 1000 mg/ m <sup>2</sup> gemcytabina i 3500 mg/ m <sup>2</sup> lub 4000 mg/ m <sup>2</sup> treosulfan Cykle : schematy podawano w dniach 1 i 8 co 4 tygodnie	W grupie 1 z dawką treosulfan <math>\leq 3000\text{ mg/ m}^2</math> , nie zaobserwowano obiektywne odpowiedzi, czterech pacjentów prezentowało stabilizację choroby, u 10 doszło do progresji. W 2 grupie pacjentów, jeden miał częściową remisję (5%), 10 wykazało stabilizację choroby, u 8 doszło do progresji. Zwiększone przeżycie odpowiednio obserwowane w drugiej grupie, z medianą czasu przeżycia 9,0 miesiąca w porównaniu do 6,0 miesiący (p= 0,03) w grupie 1. 1-roczone przeżycia wyniosło 7,1% w grupie 1 w porównaniu z 47,3%, w grupie 2 .	Autorzy wskazują na zasadność prowadzenia dalszych badań, gdyż wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników jest utrudnione (i raczej rozczarowujące). Zalecane są dalsze badania schematu GemT (treosulfan w dawce 3500 mg/ m <sup>2</sup> )
Terheyden 2004[16]	Badanie II fazy. Oceniano skuteczność schematu GemT Kryteria odpowiedzi: WHO	Włączono dorosłych pacjentów w IV stadium zaawansowania czerniaka błony naczyniowej (n=20, średnia wieku 62 lata)	Gemcitabine/treosulfan Pacjenci otrzymywali treosulfan 3500 mg/ m <sup>2</sup> i gemcytabinę 1000 mg/ m <sup>2</sup> w dniu 1 i dniu 8, cykl powtórzono w 29 dniu. W przypadku wcześniejszej chemioterapii podawano 75% tych dawek .	U żadnego pacjenta nie osiągnięto obiektywnej odpowiedzi, 25% pacjentów (95% CI, 8.6-49.1%) wykazywało stabilizację choroby. Stabilizacja była związana z wydłużoną medianą całkowitego przeżycia (17 miesięcy vs 7 miesięcy u pacjentów z progresją choroby). Leczenie pierwszego rzutu nie wiązało się z lepszą odpowiedzią a parametry prognostyczne przeżycia nie różniły się znacząco od innych pacjentów.	Wyniki są rozczarowujące i dyskusyjna pozostaje wartość stosowanego schematu chemioterapii

Keilholz 2004[17]	Badanie I fazy. Badanie przeprowadzono w celu określenia maksymalnej dawki tolerowanej treosulfanu podawanego w połączeniu z stałą dawką gemcytabiny. Kryteria odpowiedzi: RECIST I	Włączono dorosłych pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka (n=39, w tym 33 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej, średnia wieku 62 lata)	Gemcitabine/treosulfan Gemcitabine podawano w dawce 1 g/ m <sup>2</sup> w dzień 1 i 8 ; treosulfan w tych samych dniach w 4 różnych dawkach (2.5 - 4 g/ m <sup>2</sup> ). Cykl powtórzono w 29 dniu (maksymalnie do 6 cykli)	Maksymalną tolerowaną dawkę ustalono na 3.5 g/ m <sup>2</sup> treosulfanu w połączeniu z 1 g/ m <sup>2</sup> gemcytabiny. U pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej uzyskano 1 częściową odpowiedź i w 15 przypadkach stabilizację choroby.	Zdaniem autorów, wyniki badania są zachęcające i zalecane jest prowadzenie dalszych badań fazy II
Pfohler 2003[18]	Badanie pilotażowe. Opisano pierwsze wyniki kliniczne stosowania kombinacje GemT. Kryteria odpowiedzi: WHO	Włączono dorosłych pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej), wcześniej nieeczonych (jeden miał immunochemioterapie) n=14, srednia wieku 63 lata)	Gemcitabine/treosulfan. Pacjenci otrzymywali treosulfan + gemcytabinę wg czterech różnych schematów dawkowania	Analiza 14 pacjentów ujawniła jedną pełną odpowiedź , trzy częściowe odpowiedzi i stabilną chorobę w ośmiu przypadkach . Obiektywnych odpowiedzi uzyskano 28,6 %, mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 61 tygodni [ 95% przedział ufności (CI ) 54-133 tygodni ] ,przeżycia wolnego od progresji 28,5 tygodnia (95% CI 13- 62 tygodni ). 1 – roczny współczynnik przeżywalności wynosił 80 % . Leki były dobrze tolerowane . Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły leukopenii i małopłytkowości .	Wstępne wyniki badania sugerują potencjalne korzyści terapeutyczne ze stosowania treosulfanu + gemcytabiny w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej.

## Wnioski

Brak jest wysokiej jakości badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w nowotworach oka. Powyższe wskazuje na utrudnione wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii medycznej.

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego **Buder 2013** pozwalają wnioskować, iż pomimo słabej jakości dowodów naukowych odnoszących się do leczenia przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenionym w badaniach I i II fazy).

Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań. W jedynym opublikowanym badaniu klinicznym II fazy z losowym doбором pacjentów, w którym porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka, wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs 2 miesiące,  $p = 0.008$ ) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%,  $p = 0.073$ ), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie lezonej GemT wyniosła 4%.

Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

### 6.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, łysienie i reakcje ze strony układu pokarmowego.

**Tabela 9 Działania niepożądane zgodne z CHPL**

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo częste >1/10	Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Leucocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku Zaburzenia żołądka i jelit: Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Łysienie, przebarwienia skóry
Częste > 1/100; <1/10	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Infekcje (grzybicze, wirusowe, bakteryjne)
Rzadkie <1/100	Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie jamy ustnej
Bardzo rzadkie >1/10 000,	Zaburzenia układu immunologicznego:

< 1/1000	reakcje alergiczne
Ultra rzadkie <1/10,000,	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: posocznica Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Pancytopenia, limfocytowa ostra niebiałaczka, w tym samodzielny syndrom mielodysplastyczny Zaburzenia endokrynologiczne: Choroba Addisona, hipoglikemia Zaburzenia układu nerwowego: parestezje Zaburzenia serca: kardiomiopatia Zaburzenia układu oddechowego: Zapalenia pęcherzyków płucnych, zapalenia płuc, zwłóknienie płuc Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Pokrzywka, rumień, twardziny, wyzwalanie łuszczycy Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenia ogólne: Dolegliwości grypopodobne

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślają występowanie neutropenii i trombocytopenii. Nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.

Informacja ze strony International Agency for Research on Cancer (dostęp: 11.12.2013 r.)<sup>[19]</sup><sup>10</sup>:

Zgodnie z monografią dla Treosulfanu umieszczoną na ww. stronie (2012 r.),<sup>11</sup> istnieją wystarczające dowody pozwalające wnioskować o rakotwórczym działaniu treosulfanu u ludzi. Treosulfan przyczynia się do powstawania ostrej białaczki szpikowej. Powyższe wnioskowanie oparte jest na dwóch badaniach epidemiologicznych odnoszących się do ryzyka wystąpienia białaczki u chorych leczonych treosulfanem . W grupie 553 pacjentek z Danii z rakiem jajnika, leczonych wyłącznie treosulfanem po 9 latach (1700 osobo-lat) u 13 rozwinęła się ostra białaczka szpikowa (w większości w ciągu 5 lat po rozpoczęciem chemioterapii ). Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumulowaną dawką treosulfanu i ryzykiem wystąpienia białaczki [19, 20]. W międzynarodowym badaniu kliniczno-kontrolnym u kobiet leczonych z powodu raka jajnika [19, 21] stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia białaczki wyniosło 3,6 w grupie leczonej najniższą dawką treosulfanu i 33,0 w grupie leczonej najwyższą dawką .

Podobna informacja została odnaleziona na stronie Kalifornijskiej Agencji Ochrony Środowiska (<http://www.oehha.ca.gov>, dostęp: 11.12.2013 r), gdzie treosulfan został umieszczony wśród substancji karcynogennych<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A-15.pdf> (dostęp: 11.12.2013 r.)

<sup>11</sup> W raporcie IARC wśród leków mogących wpływać karcynogennie wymieniane są również m.in. azatioprya,, cyklofosfamid, melphalan, chlorambucil, tamoksyfen

<sup>12</sup> [http://oehha.ca.gov/prop65/prop65\\_list/files/P65single072613.pdf](http://oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/P65single072613.pdf) dostęp: 11.12.2013 r.

## 7. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

### Problem decyzyjny

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

Minister Zdrowia w piśmie z dnia 06-11-2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego ograniczonego do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

### Problem zdrowotny

Nowotwory gałki ocznej i układu ochronnego oka stanowią niewielki procent nowotworów obserwowanych u ludzi, jednak ze względu na znaczenie okolic, w których się rozwijają, są poważnym problemem diagnostycznym, klinicznym i terapeutycznym. Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe oka według danych Centrum Onkologii na przestrzeni lat 2007-2009 średnio wynosi 261 przypadków, zaś liczba zgonów w tych samych latach średnio wynosi 42,7 przypadków.

Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków.

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. U dzieci, najczęściej występującym nowotworem jest siatkówczak. U dorosłych pacjentów najczęściej występują guzy przerzutowe oraz czerniak błony naczyniowej. **Czerniak błony naczyniowej oka** jest najczęściej spotykany u osób dorosłych w podeszłym wieku i czasem może nie dawać żadnych objawów. Rokowania uzależnione są od wieku chorego, ogólnego stanu zdrowia i wielkości guza. W momencie rozpoznania zaledwie u 2% chorych stwierdza się obecność przerzutów, ostatecznie jednak połowa chorych umiera z powodu rozsiania nowotworu. 5 letnia śmiertelność z powodu czerniaka błony naczyniowej sięga nawet 53%. Według danych z piśmiennictwa mediana czasu przeżycia waha się od 2 do 9 miesięcy. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby.

### **Oceniana technologia medyczna**

Treosulfan jest strukturalnym analogiem busulfanu, ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Lek ma zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym.

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m<sup>2</sup> jednorazowo, co 3–4 tygodnie. Może być rozważaną opcją terapeutyczną jako pierwsza linia leczenia u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny. Stosowanie treosulfanu w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii wymaga dalszych badań klinicznych

Treosulfan, najczęściej pod nazwą Ovastat lub Treosulfan, dostępny jest w następujących krajach: Niemcy, Dania, Wielka Brytania, Holandia, Irlandia, Rosja, Ukraina, Białoruś, przy czym w żadnym kraju nie jest zarejestrowany w nowotworze oka. Najwcześniejsza rejestracja miała miejsce w 1973 r. (Dania). W USA lek zarejestrowany jest od 1994 r. jako lek sierocy.

W Polsce nigdy nie był składany wniosek o rejestrację ww. produktu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionym piśmiennictwem i opinią eksperta, treosulfan w nowotworach oka stosowany jest wyłącznie w czerniaku błony naczyniowej oka.

Ekspert wskazuje jako komparator dakarbazynę, co jest zgodne z odnalezionym piśmiennictwem.

Zgodnie z dostępnymi publikacjami, w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej stosowane są również wielolekowe chemioterapie (w tym w badaniach klinicznych) w skład których wchodzi m.in. takie substancje czynne jak: fotemustyna, karboplatyna, paclitaksel, sorafenib, bleomycyna, winkrystyna, lomustyna, dacarbazyna, INF- $\alpha$ 2b, IL-2, bewacyzumab, temozolomid oraz immunoterapia ipilimumabem. Z uwagi na specyfikę choroby, większość schematów stosowana jest jako leczenie eksperymentalne i off-label.

Podkreślić należy fakt, że przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1%. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można wnioskować, że aktywność treosulfanu badanego w liniach komorkowych czerniaka błony naczyniowej może być znacznie wyższa, szczególnie w przypadku



połączenia treosulfanu z gemcytabiną. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony na czyniowej oka.

### **Wyniki analizy klinicznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 1 przegląd systematyczny Buder 2013, którego celem była ocena dostępnego leczenia systemowego przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka oraz ocena wyników leczenia (mierzona całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR)). W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library odnaleziono 9 badań klicznych (Atzpodien 2008, O'Neill 2006, Schmittel 2005a, Schmittel 2006, Corrie 2005, Schmittel 2005b, Terheyden 2004, Keilholz 2004, Pfohler 2003), które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z wymienionych badań nie było badaniem III fazy.

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie treosulfanu w nowotworach oka, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenanej terapii. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioteramia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (ocenioną w badaniach I i II fazy). Spośród wszystkich dostępnych publikacji, najwyższe wyniki przy zastosowaniu schematu GemT osiągnięto w badaniu pilotażowym Pfohler 2003 (ORR =28,6%; OS 15,3 m-ca i PFS 7,1 m-ca), które nie zostały powtórzone w żadnym z kolejnych badań I i II fazy. W jedynym opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące,  $p = 0.008$ ) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji choroby oraz częściowych remisji (PR+SD: 33% vs. 13%,  $p = 0.073$ ), stosując leczenie skojarzone GemT. Odpowiedź w grupie leczonej GemT wyniosła 4%.

Wszystkie pozostałe badania, znacznie niższej jakości, wskazują na konieczność bardzo ostrożnego wnioskowania odnośnie możliwych korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem schematów z treosulfanem w czerniakach błony naczyniowej oka.

### **Bezpieczeństwo**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Irlandia), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: leucocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpik, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Dane z dostępnych publikacji wskazują na zgodność wnioskowania odnośnie działań niepożądanych opisanych w CHPL. W odnalezionych badaniach klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.

Odnaleziono również 2 informacje wskazujące na karcynogenne działanie treosulfanu (International Agency for Research on Cancer (IARC) oraz rządowa Kalifornijska Agencja Ochrony Środowiska). W monografii IARC wskazano iż u pacjentek leczonych treosulfanem na raka jajnika zaobserwowano istotną korelację pomiędzy skumulowaną dawką treosulfanu i ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

### **Rekomendacje kliniczne**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne wskazujące na zasadność stosowania treosulfanu w czerniaku błony naczyniowej oka.

Odnalezione rekomendacje zostały wydane przez:

- European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, Gerbe 2012 (Rekomendacja Ekspercka);
- German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008 (Niemcy);
- Thames Valley Chemiotherapy Regiments Skin, 2013 oraz North West London Cancer Network 2012 (Wielka Brytania).

We wszystkich wymienionych dokumentach stosowanie schematu gemcytabina + treosulfan wymieniane jest w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka.

### **Rekomendacje finansowe**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania treosulfanu w nowotworach oka.

### **Dane Narodowego Funduszu Zdrowia**

Według danych NFZ treosulfan we wskazaniu określonych kodami C69 oraz C69.9 w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 był przedmiotem 2 wniosków o refundację, w ramach czego wydano 3 zgody. W 2013r. wartość refundacji treosulfanu w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych wskazaniach wyniosła 296 028 zł.

**Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich**

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego finansowanie treosulfanu może być rozważane w przypadku chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia choroby) czerniaka błony naczyniowej oka w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

1. Hałoń A, Błażejewska M, Sabri H, et.al . Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. Klinika Oczna. Wydanie 7-9/2005.
2. Osuch P, Jethon J. Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 9, s. 685-691.
3. Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011.
4. Krzemieniecki K, Zygulska AL. Treosulfan w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i przerzutowego czerniaka skóry oraz gałki ocznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 3, 127–131.
5. Garbe C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012
6. German Cancer Society and the German Dermatologic Society 2008.
7. UK Thames Valley Chemiotherapy regiments Skin, 2013.
8. UK North West London Cancer Network 2012.
9. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Medicine* 2013; 2(5): 674–686.
10. Atzpodien J., Terfloth K., Fluck M., Reitz M. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan is effective in chemotherapy-pretreated relapsed stage IV uveal melanoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 685–688.
11. O'Neill, P. A., M. Butt, C. V. Eswar, P. Gillis, and E. Marshall. 2006. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 16:245–248.
12. Schmittel, A., M. E. Scheulen, N. E. Bechrakis, D. Strumberg, J. Baumgart, N. Bornfeld, et al. 2005. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 15:205–207.
13. Schmittel A., Schmidt-Hieber M., Martus P. i wsp. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1826–1829.
14. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ, et al. Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br J Cancer.* 2005;92:1997–2003.
15. Schmittel A., Schuster R., Bechrakis N.E. i wsp. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Research* 2005; 15: 447–451.

16. Terheyden, P., E. B. Brocker, and J. C. Becker. 2004. Clinical evaluation of in vitro chemosensitivity testing: the example of uveal melanoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 130:395–399.
17. Keilholz, U., R. Schuster, A. Schmittel, N. Bechrakis, J. Siehl, M. H. Foerster, et al. 2004. A clinical phase I trial of gemcitabine and treosulfan in uveal melanoma and other solid tumours. *Eur. J. Cancer* 40:2047–2052.
18. Pföhler, C., I. A. Cree, S. Ugurel, C. Kuwert, N. Haass, K. Neuber, et al. 2003. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs* 14:337–340.
19. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Pharmaceuticals. volume 100 A. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
20. Pedersen-Bjergaard J, Ersbøll J, Sørensen HM et al. (1985). Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med*, 103: 195–200. .
21. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F et al. (1990). Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*, 322: 1–6. .

## 9. Załączniki

**Załącznik 1.** Status rejestracyjny treosulfanu w krajach europejskich

**Załącznik 2.** Charakterystyka Produktu Leczniczego treosulfan (Irlandia)

**Załącznik 3.** Strategie wyszukiwania publikacji

**Załącznik 4.** Opinia eksperta

- Korespondencja z NFZ, MZ, podmiotem odpowiedzialnym
- Publikacje i rekomendacje