



Rekomendacja nr 192/2014

z dnia 4 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej podanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0 (nowotwór złośliwy spojówki).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0 (nowotwór złośliwy spojówki) z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Nie odnaleziono dowodów naukowych, rekomendacji czy wytycznych klinicznych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu w nowotworach złośliwych spojówki.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Nowotwory oka stanowią około 0,2% zachorowań. 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. 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, zwiększają szanse skutecznego leczenia. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków. Kod ICD-10 objęty zleceniem MZ: C69.0 określa nowotwory złośliwe spojówki.



Guzy spojówki można podzielić na guzy wrodzone, guzy nabłonkowe, guzy naczyniowe oraz zmiany barwnikowe i guzy pochodzenia neuroektodermalnego. Do najczęstszych nowotworów złośliwych spojówki zaliczamy nowotwory płaskonabłonkowe, czerniaka złośliwego oraz chłoniaka.

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.

Leczenie nowotworów złośliwych spojówki polega przede wszystkim na wycięciu nowotworu raka z marginesem zdrowych tkanek. Miejsce po wycięciu nowotworu i okoliczne sąsiednie tkanki poddaje się krioterapii (przymrożeniu). Leczenie uzupełniające polega na zastosowaniu napromieniania metodą brachyterapii lub chemioterapii miejscowej przy użyciu m. In. 5-fluorouracylu, mitomycyny C (w połączeniu z miejscowo podawaną 0,05% cyklosporyną A), czy stosowanie interferonu. Leczenie pierwotnych chłoniaków spojówki lub innych limfoproliferacyjnymi obejmuje również chemioterapię z przeciwciałem anti-CD20 (na chłoniaka z komórek B).

Liczba nowych przypadków czerniaka spojówki w ciągu roku wynosi niespełna 1 na milion mieszkańców. Czerniak złośliwy spojówki stanowi 1–2% nowotworów złośliwych oka. 5-letnie przeżycie chorych na czerniaka spojówki po leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii wynosi 83–84%, natomiast przeżycie 10-letnie 69–80%. Odsetek nawrotów czerniaka spojówki w ciągu 5 lat sięga 39%.

Nowotwory z tkanki chłonnej stanowią ponad 20% wszystkich guzów w obrębie oczodołu. Limfoidalne proliferacje stanowią około 2% nowotworów spojówki. W przypadku chłoniaków spojówki 5-letnie przeżycie zaobserwowano u więcej niż 90%. Nowotwory z tkanki chłonnej stanowią ponad 20% wszystkich guzów w obrębie oczodołu. Limfoidalne proliferacje stanowią około 2% nowotworów spojówki.

Częstość występowania raka płaskonabłonkowego spojówki na świecie szacuje się rocznie na 0,02–3,5/100 000 osób. Nawroty raka płaskonabłonkowego wynoszą – według różnych autorów – od 5 do 53%. Wznowa pojawia się średnio w okresie od 8 do 22 miesięcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA-4 (IgG1k) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznym blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu.

Ipilimumab (Yervoy) jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ipilimumab finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)”

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, jak również odnalezionym piśmiennictwem, w nowotworach spojówki stosuje się przede wszystkim leczenie miejscowe.

Podstawową metodą leczenia jest chirurgiczne wycięcie raka z marginesem zdrowych tkanek. Miejsce po wycięciu nowotworu i okoliczne sąsiednie tkanki poddaje się krioterapii (przymrożeniu).

Leczenie uzupełniające polega na zastosowaniu napromieniania metodą brachyterapii lub chemioterapii miejscowej przy użyciu m. in. 5-fluorouracylu, mitomycyny C (z miejscowo podawaną 0,05% cyklosporyną A) lub interferon alfa-2b.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) we wskazaniu C69.0 finansowane są następujące substancje czynne: dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, thiopetum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Substancje te znajdują się na wykazie C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Dodatkowo, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (załącznik nr 2) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (załącznik nr 6) we wskazaniu C69.0 finansowana jest substancja czynna vindesinum.

Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę Centre for Reviews and Dissemination.

Zastosowano słowa kluczowe specyficzne dla ocenianej technologii medycznej: ocular or eye or conjunctiva /maligne or malignum or malignant or malignancy/ neoplasm or tumor or tumors or cancers or cancer or neoplasia or neoplasms/ Ipilimumab or MDX-CTLA-4 or yervoy or MDX010 or MDX 010 or MDX-010.

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych.

W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu w nowotworach złośliwych spojówki.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Yervoy związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Podanie produktu Yervoy jest związane z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, z poważnymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry, poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówek, nie przeprowadzono analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W toku prac nad raportem wystąpiono pisemnie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o przekazanie danych dotyczących m.in. kosztów ocenianej interwencji w ostatnich latach. Dane otrzymane z NFZ wskazują, że nie występowało z wnioskiem i nie udzielono zgód na stosowanie ipilimumabu we wskazaniu C69.0.

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówek, brak danych odnośnie populacji oraz negatywną opinie eksperta klinicznego, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W dniu 29 lipca 2014 r. w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania ipilimumabu we wskazaniu rak złośliwy spojówki.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji wskazujących na zastosowanie ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówki.

Odnaleziono rekomendacje (Kanada, Australia, Nowa Zelandia) wskazują, że zgodnie z praktyką kliniczną podstawową metodą leczenia nowotworów spojówki jest chirurgiczne wycięcie raka z marginesem zdrowych tkanek. Miejsce po wycięciu nowotworu i okoliczne sąsiednie tkanki można poddać krioterapii. Leczenie uzupełniające spojówki polega na zastosowaniu radioterapii lub chemioterapii (m.in. mitomycin C, 5-fluorouracil, interferon alfa-2b). W przypadku chłoniaków spojówki możliwe jest podanie rytuksymabu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.07.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-
ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 242/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
2. Raport nr: AOTM-BP-431-24/2014. Ipilimumab w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C69.0. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.