



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Prezesa, Dział Rekomendacji**

**ipilimumab w rozpoznaniach zakwalifikowanych do  
kodu ICD-10: C69.0**

**Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej**

Raport Nr: AOTM-BP-431-24/2014

Warszawa, 30 lipca 2014

## Spis treści

1.	Problem decyzyjny .....	5
1.1.	Problem zdrowotny.....	5
1.1.1.	Nowotwór płaskonabłonkowy spojówki.....	6
1.1.1.	Czerniak złośliwy spojówki.....	6
1.1.2.	Chłoniak spojówki .....	7
1.2.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	7
1.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	8
1.4.	Świadczenia alternatywne.....	9
2.	Interwencja oceniana i komparatory .....	10
2.1.1.	Interwencja .....	10
2.1.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	10
2.1.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	10
2.1.1.3.	Wskazania których dotyczy ocena.....	11
2.1.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	11
2.1.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	11
2.1.1.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	11
3.	Opinie ekspertów .....	14
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	15
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	15
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	17
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	17
5.2.	Aktualny stan finansowania innych interwencji w wskazaniu C69.0 ze środków publicznych w Polsce .....	17
6.	Analiza kliniczna .....	18
6.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	18
6.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	19
6.2.1.	Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	19
6.2.2.	Bezpieczeństwo .....	19
6.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	20
7.	Analiza ekonomiczna.....	21
8.	Analiza wpływu na budżet.....	21
9.	Podsumowanie .....	22
9.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	22
10.	Piśmiennictwo.....	25
11.	Załączniki .....	26

Podstawowe informacje o wniosku

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

7-07-2014  
znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.0.

---

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

---

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

programów zdrowotnych

---

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

---

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

---

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów  potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna:

Ipilimumab

---

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

Kategoria C - systemu ICD-10, określa nowotwory złośliwe

- **C69.0 – nowotwór złośliwy spojówki**
- 

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab):

Bristol-Myers Squibb Polska, al. Armii Ludowej 26, 00-609, Warszawa

---

## 1. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7.07.2014 (znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie 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.

Źródło: korespondencja MZ

### 1.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10 objęty zleceniem MZ: C69.0 określa nowotwory złośliwe spojówki.

Nowotwory oka stanowią około 0,2% zachorowań [1]. 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 [2]. 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 [2]. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków [3].

Guzy spojówki można podzielić na [4]:

1. Guzy wrodzone (torbiel skórzasta, skórzakotłuszczak).
2. Guzy nabłonkowe:
  - o guzy łagodne (brodawczak uszypułowany, brodawczak nieuszypułowany);
  - o guzy o charakterze przedinwazyjnym (sródnabłonkowe nowotwory spojówki występujące w formie brodawkowatej, tarczowatej lub w formie rozlanej);
  - o guzy złośliwe (rak kolczystokomórkowy).
3. Guzy naczyniowe spojówki (naczyniak włósniczowy, naczyniak jamisty, chłoniak spojówki).
4. Zmiany barwnikowe i guzy pochodzenia neuroektodermalnego:
  - o zmiany barwnikowe łagodne (melanoza nabłonkowa spojówki, wrodzona melanocytoza oczna, znamię barwnikowe spojówki);
  - o przedinwazyjne zmiany barwnikowe (pierwotna melanoza nabyta);
  - o zmiany barwnikowe złośliwe (czerniak).

Do najczęstszych nowotworów złośliwych spojówki zaliczamy nowotwory płaskonabłonkowe, czerniaka złośliwego oraz chłoniaka [5, 6].

### 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 [3].

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 tęczęwce czy też zmiany pozycji gałki ocznej w oczodole [7].

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

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>1</sup>

## Leczenie

Leczenie nowotworów złośliwych spojówki polega przede wszystkim na wycięciu nowotworu wraz z ewentualnym leczeniem wspomagającym obejmującym krioterapię i chemioterapię. Dodatkowo można stosować również chemioterapię miejscową (m.in. 5-fluorouracyl, mitomycynę i interferon alfa-2b) ([8, 9]). Chirurgiczne wycięcie jest korzystne, ponieważ zapewnia histopatologicznego potwierdzenia diagnozy.

Źródło: piśmiennictwo

### 1.1.1. Nowotwór płaskonabłonkowy spojówki

Rak płaskonabłonkowy spojówki (ang. Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva, SCCC) [10]

Nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka spojówki. Wyróżnia się dwie postaci raka: przedinwazyjną (carcinoma in situ – CIS) oraz inwazyjną. Rak płaskonabłonkowy może naciekać sąsiednie struktury oka, może wraść do wnętrza gałki ocznej lub do oczodołu oraz dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i przerzuty odległe. Przyczyny rozwoju raka płaskonabłonkowego nie są do końca poznane, jednak wyniki badań wskazują na dużą rolę promieniowania ultrafioletowego (UVA, UVB) oraz zakażeń podtypem 16 lub 18 wirusa brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus – HPV). Ważną rolę odgrywa także upośledzenie czynności układu odpornościowego, na przykład po przeszczepach narządów, w trakcie leczenia immunomodulującego lub immunosupresyjnego oraz u pacjentów dializowanych. Rak płaskonabłonkowy spojówki należy też do zmian nowotworowych związanych z nabytym zespołem upośledzonej odporności (AIDS). Ponadto wśród czynników ryzyka wymienia się palenie tytoniu, współistnienie innych procesów nowotworowych oraz skórę pergaminową i barwnikową (xeroderma pigmentosum).

Częstość występowania raka płaskonabłonkowego spojówki na świecie szacuje się rocznie na 0,02–3,5/100 000 osób. Najczęściej rak dotyczy osób starszych, głównie mężczyzn.

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 raka płaskonabłonkowego spojówki polega na zastosowaniu napromieniania metodą brachyterapii lub chemioterapii miejscowej przy użyciu kropli zawierających lek cytostatyczny (np. 5-fluorouracyl – 5-FU). Inne opcje obejmują: użycie 0,01% roztworu mitomycyny C (MMC) w połączeniu z miejscowo podawaną 0,05% cyklosporyną A (CsA), czy stosowanie interferonu (INF).

W przypadku, gdy nowotwór nacieka wewnątrz gałki ocznej, możliwa jest próba leczenia za pomocą napromieniania (brachyterapia lub radioterapia protonowa). Jednak częściej podejmuje się wówczas decyzję o wyluszczeniu gałki ocznej (enukleacji). Naciekanie struktur oczodołu przez raka płaskonabłonkowego zdarza się rzadko, lecz w takim przypadku leczenie musi być bardzo radykalne, włącznie z koniecznością egzenteracji oczodołu. Nawroty raka płaskonabłonkowego wynoszą – według różnych autorów – od 5 do 53%. Wznowa pojawia się średnio w okresie od 8 do 22 miesięcy.

### 1.1.1. Czerniak złośliwy spojówki

Czerniak złośliwy spojówki [4, 11, 12]

Nowotwór może się rozwijać na podłożu pierwotnej nabytej melanozy (u 50–75% chorych), znamienia barwnikowego (u 20–25% chorych), albo w dotychczas zdrowej spojówce (u ok. 10–25% chorych). Czasami czerniak może pojawić się pod spojówką, jako naciek czerniaka rozwijającego się wewnątrz gałki ocznej, który wydostał się przez twardówkę i przebił ścianę gałki ocznej. Czerniak może rozwijać się w każdej części spojówki, najczęściej jednak nowotwór rozwija się w spojówce gałkowej i w okolicy rąbka rogówki – może wówczas zajmować rogówkę. Podobnie jak w przypadku znamion barwnikowych wysycenie czerniaka barwnikiem jest bardzo różne. Spotyka się także guzy bezbarwnikowe.

---

<sup>1</sup> Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003100-pdf.pdf>

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

Najczęstszym typem jest Pierwotna nabyta melanoza (primary acquired melanosis – PAM), pojawia się u dorosłych osób rasy białej, średnio w 56. roku życia[13].

Czerniaki mają silne unaczynienie i dlatego mogą niekiedy krwawić pod wpływem nawet drobnych urazów mechanicznych (np. przy pocieraniu oka). Guzek spojówki może się powiększać. Nieleczony może wystawać poza obręb szpary powiekowej, może też naciekać oczodoł oraz samą gałkę oczną. Czerniaka spojówki należy odróżnić od ubarwionego raka płaskonabłonkowego spojówki, ubarwionego brodawczaka, a także od czerniaka wewnątrzgałkowego naciekającego ścianę gałki ocznej.

Liczba nowych przypadków czerniaka spojówki w ciągu roku wynosi niespełna 1 na milion mieszkańców. Wśród mężczyzn jest to 0,74 na milion mieszkańców, a wśród kobiet – 0,45 na milion osób w populacji. Czerniak złośliwy spojówki stanowi 1–2% nowotworów złośliwych oka.

Leczenie czerniaka spojówki polega na wycięciu guza z 4 mm marginesem klinicznie zdrowej tkanki wraz z warstwą twardówki (nadtwardówki). Twardówkę na dzień ubytku operacyjnego (w miejscu po wycięciu czerniaka) poddaje się działaniu czystego alkoholu. Powstały ubytek pooperacyjny pokrywa się przez naciągnięcie spojówki z sąsiedztwa i zamknięcie brzegów rany. Przeprowadza się również plastykę spojówki, przemieszczając jej fragmenty na powierzchni gałki ocznej lub, w przypadku rozległych ubytków tkanki, przeszczepiając spojówkę lub błonę owodniową. Jeśli zmiany są tak rozległe, że nie jest możliwe ich chirurgiczne wycięcie, stosuje się mitomycynę C (lek cytostatyczny) w postaci kropli ocznych. U chorych, u których rozległość czerniaka uniemożliwia jego doszczętne wycięcie, wykorzystuje się również radioterapię (napromienianie). Jeśli czerniak nacieka gałkę oczną, co zdarza się rzadko, wówczas konieczne jest wyluszczenie oka. Zajęcie przez nowotwór bardzo dużego obszaru lub jego naciekanie w głąb oczodołu jest wskazaniem do egzenteracji oczodołu. Ze względu na możliwość wystąpienia przerzutów u wszystkich chorych z czerniakiem spojówki należy badać węzły chłonne podżuchwowe i przyuszne. Dlatego oprócz leczenia okulistycznego chory zawsze wymaga opieki onkologicznej.

Czerniak spojówki niesie ze sobą ryzyko przerzutów, które pojawiają się głównie w pobliskich węzłach chłonnych, niekiedy w narządach odległych, na przykład w płucach lub w wątrobie, w ośrodkowym układzie nerwowym i kościach. Rokowanie jest lepsze niż w przypadku czerniaka skóry. Średni czas do pojawienia się przerzutów czerniaka spojówki w regionalnych węzłach chłonnych wynosi 2,3 roku, w narządach odległych 3,4 roku. 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%.

### 1.1.2. Chłoniak spojówki

Chłoniak spojówki[4, 8, 14-16]

Chłoniak spojówki występuje jako rozrost kanałów limfatycznych. Może występować w postaci łagodnego przerostu limfoidalnego lub chłoniaka, będący najczęściej monoklonalną proliferacją limfocytów B. Chłoniak może obejmować tylko spojówkę lub kojarzyć się z chorobą układową. Do guzów naczyniowych spojówki zaliczany jest naczyniak jamisty i włósniczkowy. W związku z tym, że guzy układu chłonnego stanowią trudne do podziału kontinuum form łagodnych i złośliwych, wszyscy chorzy powinni być konsultowani onkologicznie.

Nowotwory z tkanki chłonnej stanowią ponad 20% wszystkich guzów w obrębie oczodołu. Limfoidalne proliferacje stanowią około 2% nowotworów spojówki. Najczęstszym chłoniakiem oczodołu, zaliczanym według klasyfikacji REAL do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości, jest chłoniak z komórek strefy brzeżnej lub chłoniak związany z tkanką limfatyczną błon śluzowych (MALT). Wspólną cechą występującą u pacjentów z idiopatycznym zapaleniem oczodołu oraz u chorych ze zmianami limfoproliferacyjnymi jest postępujący bezbolesny wytrzeszcz. Częstość występowania chłoniaka typu non-Hodgkin w ostatnim okresie wzrosła do 3-4% w ciągu roku (50% wzrost w ciągu ostatnich 15 lat); jest on obecnie czwartym co do częstości występowania nowotworem złośliwym zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Leczenie pierwotnych chłoniaków spojówki lub innych limfoproliferacyjnymi obejmuje chemioterapię z przeciwciałem anti-CD20 (na chłoniaka z komórek B), terapię zewnętrzną wiązką promieniowania (EBRT), wycięcie chirurgiczne (z lub bez dodatkowej krioterapii), lub miejscowe środki chemioterapeutyczne, takie jak mitomycyna C, 5-fluorouracyl lub interferon alfa-2b. Leczenie jest skuteczne w kontroli guza > 75% przypadków, a 5-letnie przeżycie zaobserwowano u więcej niż 90%.

## 1.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

Liczba zachorowań na nowotwory oka (bez rozróżnienia dla spojówki) wynosiła w 2010 roku 128 u mężczyzn i 145 u kobiet. Najwięcej zachorowań na nowotworów oka u mężczyzn notuje się w pierwszej oraz szóstej i siódmej dekadzie życia. Liczba zachorowań jest wyższa u kobiet. Ryzyko zachorowania charakteryzuje się rozkładem bimodalnym z pierwszym szczytem w pierwszych latach życia i drugim po 70 roku życia. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotworów oka w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 84,4% u mężczyzn i 82,6% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn wynosił 88,3%, wśród kobiet do 91,9%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami oka w ciągu pierwszej dekady XXI wynosiły u mężczyzn 53,5% w latach 2000-2002 i 65,2% w latach 2003-2005; u kobiet 62,0% w latach 2000-2002 i 64,2% w latach 2003-2005. Nowotwory oka powodują 83 zgonów nowotworowe (0,1%). Większość zgonów z powodu nowotworów oka występuje po 40 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia. Umieralność z powodu nowotworów oka w ostatnich dwóch dekadach wykazywała tendencję malejącą u obu płci [1].

**Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory oka w Polsce w latach 1990-2010**

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	115	0,6	0,6
1995	133	0,7	0,7
2000	98	0,5	0,4
2005	98	0,5	0,5
2010	128	0,7	0,5
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	93	0,5	0,4
1995	126	0,6	0,5
2000	96	0,5	0,4
2005	89	0,5	0,4
2010	145	0,7	0,5
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1990	208	0,5	0,5
1995	259	0,7	0,6
2000	194	0,5	0,4
2005	187	0,5	0,4
2010	273	0,7	0,5

Źródło: Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie [1]

### 1.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2010 r. w Polsce zarejestrowano łącznie 273 nowych przypadków nowotworów złośliwych okai (C69). Brak jest szczegółowych danych dla rozwinięć kodu C69.

W ramach korespondencji z ekspertami klinicznymi Agencja poprosiła o wskazanie szacowanej populacji chorych z ocenianymi wskazaniami, która mogłaby zostać poddana terapii z wykorzystaniem ipilimumabu. W swoim stanowisku Konsultant Krajowy ds. onkologii klinicznej (Prof. Krzakowski) wskazał, że „Nie dotyczy – finansowanie nie jest uzasadnione”.



#### 1.4. Świadczenia alternatywne

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 raka spojówki polega na zastosowaniu napromieniania metodą brachyterapii lub chemioterapii miejscowej przy użyciu kropli zawierających lek cytostatyczny (np. 5-fluorouracyl – 5-FU). Inne opcje obejmują: użycie 0,01% roztworu mitomycyny C w połączeniu z miejscowo podawaną 0,05% cyklosporyną A lub interferon alfa-2b.

## 2. Interwencja oceniana i komparatory

### 2.1.1. Interwencja

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego)

<b>Substancja czynna</b>	Ipilimumab
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC11.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
<b>Dawkowanie</b>	Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.
<b>Mechanizm działania</b>	Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA-4 (IgG1κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA. Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną
<b>Ostrzeżenia</b>	Ipilimumab jest związany 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. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ipilimumabu. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z ipilimumabem. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są bardzo istotne dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu.  W leczeniu ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego konieczne może być ogólne podanie dużych dawek kortykosteroidów z podaniem lub bez podania innych leków immunosupresyjnych.

Źródło: ChPL

#### 2.1.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 3. Status rejestracyjny produktu leczniczego Yervoy

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Procedura centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	13 lipca 2011
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	Brak zarejestrowanego wskazania „nowotwór spojówki”
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE (status leku sierocego nadany 26.11.2010 przez EMA został wycofany w lutym 2013)

Źródło: strona internetowa EMA (data dostępu 14.07.2014)

#### 2.1.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

UWAGA analityka: podkreślić należy fakt, że do głównego badania klinicznego (rejestracyjnego), nie włączono pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego i czynnymi przerzutami do mózgu.

Źródło: ChPL

### 2.1.1.3. Wskazania których dotyczy ocena

Opracowanie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie ipilimumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

**C69.0 – Nowotwór złośliwy spojówki.**

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zarejestrowane wskazania dla ocenianych substancji czynnych zostały opisane w punkcie 2.3.1.2 Wskazania zarejestrowane.

Źródło: ChPL

### 2.1.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Ipilimumab był oceniany w AOTM **we wskazaniu zarejestrowanym**:

- Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 23/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. oraz Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy wcześniej byli leczeni” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Rada i Prezes uznali za niezasadne usunięcie ww. świadczenia.
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50 i 51/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. oraz Rekomendacja Prezesa Agencji nr 41/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) (we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni. Rada i Prezes uznali za zasadne finansowanie ww. świadczenia,

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

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

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczasowe stanowiska i rekomendacje dotyczące stosowania innych substancji czynnych w rozpoznaniach nowotworów złośliwych oka (w tym spojówki), zakwalifikowanych do kodów ICD-10 zgodnych z ocenianymi, a także innych niż oceniane w niniejszym raporcie.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące związane merytorycznie z dokonywaną oceną – dokumenty wydane dla innych technologii w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów zgodnych z ocenianymi w niniejszym raporcie

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>zakwalifikowania terapii protonowej nowotworów oka jako świadczenia gwarantowanego</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2012 z dnia 27 lutego 2012</b>	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. Uzasadnienie

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	Wśród nowotworów oka jedynie w czerniaku błony naczyniowej oka korzystne wyniki terapii protonowej są udokumentowane.
<b>Rekomendacja nr 8/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r</b>	<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, 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>
	<b>Treosulfan - w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</b>
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Wskazania C69 oraz C69.9 obejmują szeroką i niejednorodną grupę występujących stosunkowo rzadko nowotworów złośliwych oka i jego przydatków. Mogą one mieć charakter zmian pierwotnych lub przerzutowych do gałki ocznej, w tym drugim przypadku przede wszystkim u osób starszych. Zależnie od pochodzenia i stopnia zaawansowania tych nowotworów oraz wieku pacjentów przyjęte są różne modele chemioterapii mono- i wielolekowej. Nie znaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących zasadności stosowania treosulfanu w zdecydowanej większości nowotworów złośliwych oka.</p> <p>Wyjątek stanowi czerniak błony naczyniowej oka, charakteryzujący się złym rokowaniem i nie przekraczającym 1% pułapem odpowiedzi na stosowane schematy chemioterapii wielolekowej bez lub z uwzględnieniem w nich dekarbazy. Na podstawie podejmowanych prób klinicznych opisanych w dostępnej literaturze można sugerować, że skuteczność treosulfanu, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną, może być w takich przypadkach wyższa, niezależnie od złego rokowania, jednakże z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji oraz wyższym odsetkiem przypadków okresowej stabilizacji choroby oraz częściowej remisji. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie badań I i II fazy. Brak randomizowanych badań klinicznych III fazy można tłumaczyć rzadkością występowania tego typu nowotworu oraz jego złym rokowaniem rzutującym na liczebności grup chorych i czasokres obserwacji klinicznych. Te same czynniki mają znaczenie dla oceny obciążeń finansowych płatnika publicznego ze względu na możliwość kwalifikowania do tego typu terapii bardzo wąskiej grupy pacjentów, w ograniczonych przedziałach czasowych. Przedziały te oraz charakter nowotworu nie stanowią także podstawy do rozważania działań ubocznych treosulfanu, opisywanych przede wszystkim u kobiet leczonych w przebiegu zaawansowanych postaci raka jajnika.</p>
<b>Rekomendacja nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</b> Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za zasadne dalsze finansowanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie treosulfanu we wskazaniach: C69; C69.9, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z gemcytabiną w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p>Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego Buder 2013 wskazują, że w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, chemioterapia złożona z gemcytabiny (Gem) i treosulfanu (T) jest schematem najlepiej zbadanym klinicznie (oceniona 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). W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy, 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.</p> <p>Profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony do innych leków onkologicznych, w odnalezionych badaniach</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	klinicznych najczęściej podkreślane jest występowanie neutropenii i trombocytopenii, ale nie obserwowano zagrażającej życiu mielosupresji.
<b>Gemcytabina</b> usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b>	Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. (...) <b>Uzasadnienie</b> Brak jest przekonujących dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność gemcytabiny w następujących przypadkach: C32.9 – rak krtani, C69, C69.9 – nowotwór złośliwy oka oraz w C91.1 – przewłoka białaczka limfocytowa. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach. (...)
<b>Rekomendacja 31/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b>	<b>Prezes Agencji</b> , przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione dowody naukowe, znajdujące odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, wskazują, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym, raka nerkowokomórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym oraz gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym. Większość ekspertów klinicznych wypowiedziała się pozytywnie na temat finansowania ze środków publicznych gemcytabiny we wskazaniach: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej. Dodatkowo, w ślad za Rekomendacją nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych uzasadnione jest pozostawienie świadczenia obejmującego podanie gemcytabiny w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka kwalifikowanych do kodu C69 - Nowotwór złośliwy oka.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 3. *Opinie ekspertów*

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

W Opinii Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „wartość ipilimumabu u chorych na nowotwory spojówki nie została naukowo udowodniona” oraz „nie ma naukowych dowodów uzasadniających stosowanie ipilimumabu w nowotworach spojówki”. „Finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione”.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28 lipca 2014 r. bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania ipilimumabu we wskazaniu nowotwór złośliwy spojówki.

Przeszukano następujące bazy danych:

- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*),
- Guidelines International Network (GIN),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group.

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia

- Australia - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Francja - Prescrire International (ang),
- Belgia - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- Anglia i Walia - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Szkocja - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Niemcy - Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
- USA - American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- USA - National Cancer Institute (NCI),
- USA - National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- European Cancer Observatory (ECO),
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
- Polska Unia Onkologii (PUO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),

W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odpowiadające zarówno ocenianej substancji czynnej (*ipilimumab* i synonimy) jak i analizowanemu rozpoznaniu: nowotwór/rak spojówki.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, w tym 2 odnoszące się wyłącznie do czerniaka spojówki. Ipilimumab nie jest wymieniany w żadnej z nich.

**Australia, Nowa Zelandia 2012** . The Australian Cancer Network, in accordance with the National Health and Medical Research Council Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand Ocular and Periocular Melanoma: Supplementary Document 2012

Czerniak spojówki - za standardowe postępowanie uważana jest resekcja nowotworu wraz z uzupełniającą krioterapią . UZupełniająco można stosować miejscową radioterapię oraz chemioterapię (której rola nie została jeszcze określona).

**Nowa Zelandia 2013** . National Melanoma Tumour Standards Working Group. 2013. Standards of Service Provision for Melanoma Patients in New Zealand - Provisional. Wellington: Ministry of Health.

Czerniak spojówki - za standardowe postępowanie uważana jest resekcja nowotworu. Rola miejscowo stosowanej chemioterapii i radioterapii jest jeszcze nieokreślona.

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

**Kanada 2013.** Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelin Harmeet S. Gill MD, FRCSC; E. Rand Simpson MD, FRCSC. Ocular Oncology. Conjunctival malignancy. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines. February 2013

Podstawową metodą leczenia jest chirurgiczne wycięcie raka z marginesem zdrowych tkanek. Miejsce po wycięciu nowotworu i okoliczne sąsiednie tkanki można poddać krioterapii (przymrożeniu). Leczenie uzupełniające spojówki polega na zastosowaniu radioterapii lub chemioterapii (mitomycin C, 5-fluorouracil, interferon alfa-2b). W przypadku chłoniaków spojówki możliwe jest podanie rytuksymabu.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 28 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych nab-paklitakselu w rakach trzustki. Niesystematycznie przeszukano strone internetowe m.in.:

- Haute Autorité de Santé (HAS, Francja),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Wielka Brytania),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia),
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia),
- Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja),
- Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Niemcy),
- Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria),
- Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Ontario, Kanada),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia).

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe związane z ocenianą substancją czynną, tj. ipilimumab

**Nie donaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej technologii medycznej.**



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono pisemnie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o przekazanie danych dotyczących m.in. kosztów ocenianej interwencji w ostatnich latach. Dane przekazane przez NFZ wskazują,  **iż w latach 2011-2013 nie występowało wnioskiem i nie wydano zgód na leczenie ipilimumabem w wskazaniu C69.0. Brak informacji o roku 2014.**

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) ipilimumab finansowany jest w ramach programu lekowego „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (icd-10 c43)”

Lek dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów.

Cena leku: ipilimumabum, Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml 1 fiol.a 10 ml (wysokość limitu finansowania 19 365,32) oraz ipilimumabum, Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml 1 fiol.a 40 ml (wysokość limitu finansowania - 77 462,41).

### 5.2. Aktualny stan finansowania innych interwencji w wskazaniu C69.0 ze środków publicznych w Polsce

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, thiotepum, 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 (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 według ICD-10) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej załącznik nr 6 (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 według ICD-10), we wskazaniu C69.0 finansowana jest substancja czynna vindesinum.

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Metodologia analizy klinicznej

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 dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania.

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 tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia publikacji z przeglądu AOTM.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego spojówki.  <b>Komentarz analityka AOTM:</b> wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodów ICD-10: C69.0. Podczas wyszukiwania użyto słów kluczowych: eye, ocular, conjunctiva. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia. Podczas analizy publikacji wykluczono publikacje dotyczące czerniaka błony naczyniowej oka (uveal melanoma), gdyż nie kwalifikuje się pod rozpoznaniem C69.0
<b>Interwencja</b>	ipilimumab	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie określono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określono	Nie określono
<b>Typ badania</b>	Przeglądy systematyczne, metaanalizy badań RCT, randomizowane badania klinicznej III fazy, a w przypadku ich braku badania II fazy (jeżeli analizowano w nich punkty końcowe dotyczące przeżycia, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa). Ponadto, jeżeli dla danej substancji w konkretnym schemacie czy monoterapii oraz linii leczenia nie zidentyfikowano powyższych badań, wówczas do analizy klinicznej włączano również badania o niższej wiarygodności – tj. badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne, w tym badania jednoramienne oraz serie przypadków.	Inne typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia. Wykluczano również badania I i II fazy, badania obserwacyjne, badania kliniczne jednoramienne, serie przypadków – w przypadku odnalezienia badań o wyższej wiarygodności oraz opisy przypadków, badania dawki oraz interakcji pomiędzy lekami, publikacje opisowe i poglądowe.
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach: angielskim, polskim;</li> <li>badania na ludziach;</li> <li>publikacje dla których były dostępne abstrakty oraz pełne teksty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia;</li> <li>badania publikowane w formie abstraktu konferencyjnego lub posteru;</li> <li>badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych.</li> </ul>

**W wyniku wykonanego przeglądu nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania ipilimumabu w nowotworach złośliwych spojówki.**

#### Ograniczenia analizy:

- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 1 osobę, bez krzyżowej weryfikacji z przeglądem wykonanym przez 2 analityka. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

## 6.2. Wyniki analizy klinicznej

### 6.2.1. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na skuteczność ipilimumabu we wskazaniu nowotwór złośliwy spojówek.

### 6.2.2. Bezpieczeństwo

Z uwagi na brak wskazań rejestracyjnych ipilimumabu dla nowotworu złośliwego spojówek, jak również brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność jego stosowania w rozpoznaniu C69.0, poniżej przytoczono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Yervoy.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ipilimumab podawano u około 10 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane dotyczą ekspozycji na ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1-4).

Ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu.

U pacjentów, którzy w badaniu MDX010-20 otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  pacjentów) była biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha. Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Leczenie ipilimumabem przerwano z powodu działań niepożądanych u 10% pacjentów.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli leczeni ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych (n= 767) przedstawiono w Tabeli 2.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs) uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych. Odsetki chorych z irAEs u pacjentów z dodatnim HLA-A2\*0201, którzy otrzymali ipilimumab w badaniu MDX010-20, były podobne do obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych.

Profil bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. u niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ustalony na podstawie połączonych danych uzyskanych w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy (N= 75; leczonych) oraz u nieleczonych wcześniej pacjentów w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym (N= 120) był podobny do uzyskanego u pacjentów z leczonym wcześniej zaawansowanym czerniakiem .

Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	posocznicab, wstrząs septycznyb, zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	zespół paranowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość, limfopenia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolitycznab, małopłytkowość, eozynofilia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Bardzo rzadko	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność przysadki mózgowejc, niedoczynność tarczycyc
Niezbyt często	niewydolność nadnerzyc, nadczynność tarczycyc, hipogonadyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie, hipokaliemia
Niezbyt często	hiponatremia, zasadowica, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	
Często	stan splątania
Niezbyt często	zmiany stanu umysłowego, depresja, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	zespół Guillain-Barré, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), omdlenie, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk mózgu, neuropatia obwodowa, ataksja, drżenie, mioklonie, dyzartria
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, ból oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej okac, krwawienie do ciała szklistego, zapalenie tęczówek, zmniejszenie ostrości widzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	arytmia, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca
Niezbyt często	zapalenie naczyń, angiopatii, niedokrwienie obwodowe, hipotonia ortostatyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność, kaszel
Niezbyt często	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), nacieki w płucach, obrzęk płuc, zapalenie płuc, alergiczny nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunkac, wymioty, nudności
Często	krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit, zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha

Źródło: ChPL

#### 6.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu, w dniu 29 lipca 2014 r. przeszukano strony internetowe następujących instytucji i organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- European Medicine Agency (EMA);
- Food and Drug Administration (FDA);

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab), wskazujących na inne działania niepożądane niż opisane w aktualnej ChPL.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm> (data dostępu 29.07.2014)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pha\\_listing.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pha_listing.jsp&mid=WC0b01ac058001d126) (data dostępu: 29.07.2014)

<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp> (data dostępu: 29.07.2014)

## **7. Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówek, odstąpiono od wykonania analizy.

## **8. Analiza wpływu na budżet**

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówek, odstąpiono od wykonania analizy.

## 9. Podsumowanie

### 9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### **Problem decyzyjny**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie 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 nowotwór złośliwy spojówki.

#### **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, zwiększa 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 nacyniowe 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).

Częstość występowania raka płaskonabłonkowego spojówki na świecie szacuje się rocznie na 0,02–3,5/100 000 osób. Liczba nowych przypadków czerniaka spojówki w ciągu roku wynosi niespełna 1 na milion mieszkańców.. Nowotwory z tkanki chłonnej stanowią ponad 20% wszystkich guzów w obrębie oczodołu. Limfoidalne proliferacje stanowią około 2% nowotworów spojówki.

Nawroty raka płaskonabłonkowego wynoszą – według różnych autorów – od 5 do 53%. Wznowa pojawia się średnio w okresie od 8 do 22 miesięcy. 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%. W przypadku chłoniaków spojówki 5-letnie przeżycie zaobserwowano u więcej niż 90%.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

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

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

przy użyciu m.in 5-fluorouracylu, mitomycyny C w połączeniu( 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, thiotepum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbium. 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 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.

### **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.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówek, odstąpiono od wykonania analizy.

### **Analiza wpływu na budżet**

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ipilimumabu we wskazaniu: nowotwór złośliwy spojówek, odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

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.

Odnalezione 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. mitomycyn C, 5-fluorouracyl, interferon alfa-2b). W przypadku chłoniaków spojówki możliwe jest podanie rytuksymabu.

w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy spojówki

**Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

W toku prac nad niniejszym 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.

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) ipilimumab finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)”.



## 10. Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp: 28.07.2014 r.
2. 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.
3. 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.
4. Nizankowska MH. Okulistyka : podstawy kliniczne. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Wrocław 2007.
5. About Malignant Conjunctival Tumors: General Information. <http://www.eyecancer.com/conditions/20/about-malignant-conjunctival-tumors-general-information> dostęp: 28.07.2014 r.
6. Othman IS. Ocular surface tumors. Oman J Ophthalmol. 2009 Jan-Apr; 2(1): 3-14. .
7. Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011.
8. Harmeet S. Gill MD, FRCSC; E. Rand Simpson MD, FRCSC. Ocular Oncology. Conjunctival malignancy. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines. February 2013.
9. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, et al. Radiotherapy for ocular tumours. Eye (2013) 27, 119-127.
10. Pogrzebielski A. Rak płaskonabłonkowy spojówki . źródło: <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyspojowki/show.html?id=77778> , dostęp: 28.07.2014 r.
11. Pogrzebielski A. Zmiany barwnikowe spojówek. Źródło: <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyspojowki/show.html?id=77722> dostęp: 28.07.2014 r.
12. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. Int J Clin Exp Pathol 2013;6(7):1230-1244.
13. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman lecture. Ophthalmology 2008;115:511-519 e2.
14. Patologia narządu wzroku i guzy wewnątrzgałkowe. Wydanie polskie pod red. Marii Starzyckiej: Basic and Clinical Science Course. Część 4, 2003-2004, 200-220.
15. Knowles DM: Malignant lymphomas and lymphoid hyperplasias that occur in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids). W: Knowles DA (ed). Neoplastic Hematology. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001, 1303-1349.
16. Gunduz K, Aulido JS, McCannel CA, O'Neill BP: Ocular Manifestations and Treatment of Central Nervous System Lymphomas. Neurosurg Focus 2006, 21, 1-12.

## 11. Załączniki

Załącznik 1 .Strategia wyszukiwania publikacji.

Tabela 6 Strategia wyszukiwania w bazie Embase – data wyszukiwania 29.07.14

Lp	Kwerenda	Wyniki
#8	#1 AND #4 AND #5 AND #6	26
#7	#1 AND #2 AND #4 AND #5	26
#6	'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'tumor'/exp OR tumor OR tumors OR 'cancers'/exp OR cancers OR 'cancer'/exp OR cancer OR 'neoplasia'/exp OR neoplasia OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms	4243238
#5	maligne OR malignum OR malignant OR malignancy	501994
#4	ocular OR 'eye'/exp OR eye OR 'conjunctiva'/exp OR conjunctiva	632374
#2	'tumor'/exp OR tumor OR tumors OR 'cancer'/exp OR cancer OR 'neoplasia'/exp OR neoplasia OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms OR 'cancers'/exp OR cancers	4240713
#1	'ipilimumab'/exp OR ipilimumab OR 'mdx ctla 4' OR 'yervoy'/exp OR yervoy OR 'mdx010'/exp OR mdx010 OR mdx AND 010 OR 'mdx 010'/exp OR 'mdx 010'	3022

Tabela 7 Strategia wyszukiwania w bazie Medline - data wyszukiwania 29.07.14

Lp	Kwerenda	Wyniki
#5	Search (((((maligne or malignum or malignant or malignancy))) AND ((Ipilimumab OR MDX-CTLA-4 OR yervoy OR MDX010 OR MDX 010 OR MDX-010))) AND ((ocular OR eye OR Conjunctiva))) AND (neoplasm OR tumor OR Tumors OR Cancers OR cancer OR neoplasia OR Neoplasms)	17
#4	Search (maligne or malignum or malignant or malignancy)	2658281
#3	Search (ocular OR eye OR Conjunctiva)	544511
#2	Search neoplasm OR tumor OR Tumors OR Cancers OR cancer OR neoplasia OR Neoplasms	3329742
#1	Search (Ipilimumab OR MDX-CTLA-4 OR yervoy OR MDX010 OR MDX 010 OR MDX-010)	4683

Tabela 8 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane - data wyszukiwania 29.07.14

Lp	Kwerenda	Wyniki
#4	#1 and #2 and #3	4
#3	Ipilimumab or MDX-CTLA-4 or yervoy or MDX010 or MDX 010 or MDX-010	72
#2	neoplasm or tumor or Tumors or Cancers or cancer or neoplasia or Neoplasms	94552
#1	ocular or eye or Conjunctiva	29455

Załącznik 2 . Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy

Załącznik 3 . Korespondencja (Korespondencja z NFZ, MZ, Opinia eksperta)

Załącznik 4. Publikacje i rekomendacje