



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Program leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej -
winblastyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodu ICD-10: C69.3**

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

AOTM-DS-431-33/2013

Data ukończenia: 24 styczeń 2014 r.

1. Spis treści

1.	Spis treści	2
2.	Wykaz skrótów	3
3.	Podstawowe informacje o wniosku	4
4.	Problem decyzyjny	5
4.1.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji	5
4.2.	Problem zdrowotny.....	6
4.3.	Oceniana technologia medyczna.....	12
4.1.1.	Charakterystyka	12
4.1.2.	Rekomendacje kliniczne	13
4.1.3.	Rekomendacje finansowe	13
4.1.4.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych.....	13
4.4.	Dostępność i stan finansowania w Polsce	14
4.5.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu	14
4.5.1.	Wybór komparatora	16
5.	Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	17
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	17
5.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	18
5.3.	Podsumowanie.....	18
5.4.	Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające	18
6.	Opinie ekspertów klinicznych	20
7.	Kluczowe informacje i wnioski	21
8.	Piśmiennictwo	23
9.	Spis tabel	24
10.	Załączniki	25

2. Wykaz skrótów

AOTM - Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

CVD - schemat chemioterapii: cisplatyna, wiblastyna i dakarbazyną

FDA - Food and Drug Administration

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów

KW - Konsultant Wojewódzki

MedDRA - (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) - międzynarodowy słownik terminologii medycznej

MZ - Ministerstwo Zdrowia

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

RK/RP - Rada Konsultacyjna / Rada Przejrzystości

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

TTT - Przezżreniczna termoterapia (ang. transpupillary thermotherapy)

Ustawa - Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

3. Podstawowe informacje o wniosku

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):

Winblastyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C69.3

Zakres finansowanych świadczeń:

chemioterapia niestandardowa

Wnioskodawca (pierwotny):

nie dotyczy

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego zawierającego w swoim składzie substancję czynną winblastynę:

Hospira UK Limited

Queensway

Royal Leamington Spa

Warwickshire, CV31 3RW

Wielka Brytania

4. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: winblastyna we wskazaniu: C69.3 – Naczyniówka.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a 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.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 15 października 2013 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna winblastyna we wskazaniu C69.3 – Naczyniówka.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej 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.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z katalogu chemioterapii niestandardowej winblastyny oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie winblastyny we wnioskowanym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu.

4.1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „podanie winblastyny we wskazaniach: C69.9 - Naczyniówka”, nie było wcześniej przedmiotem oceny AOTM. Również w innych wskazaniach Agencja nie podejmowała wydawania rekomendacji dotyczących winblastyny w innych wskazaniach.

4.2. Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy błony naczyniowej oka

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 terapeutycznym¹. Oko wraz z jego aparatem ochronnym może wg klasyfikacji histologicznej Lorenza i Zimmermana stanowić punkt wyjścia dla 300 różnych nowotworów oka i jego przydatków. Mimo tak dużej różnorodności zmian, w codziennej pracy klinicznej, bardziej praktycznym i przydatnym wydaje się podział Rientelena, podany przez Raygera. Podział ten obejmuje wszystkie nowotwory oczodołu i dzieli je na 3 podstawowe grupy: nowotwory pierwotne pochodzące z tkanek oka, nowotwory wnikające do oczodołu z sąsiedztwa oraz przerzuty nowotworowe².

Nowotwory wewnątrzgałkowe

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. 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 całości³.

Czerniak błony naczyniowej oka (łac. Uveal Melanoma). Czerniak złośliwy jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem złośliwym gałki ocznej u dorosłych. Lokalizuje się on głównie w obrębie błony naczyniowej. Czerniak tylnego odcinka błony naczyniowej rozwija się u przede wszystkim na podłożu melanozy ocznej, oczno-skórnej, lub na bazie znamienia barwnikowego, możliwa jest również transformacja nowotworowa de novo. Wczesne objawy obecne są, gdy guz rośnie w centrum tylnego bieguna, położony obwodowo stwierdzany jest w zaawansowanym stadium. Powikłania związane z czerniakiem, takie jak wtórne odwarstwienie siatkówki, krwotok do ciała szklonego, wysięk zapalny czy zaćma maskują guza i opóźniają jego rozpoznanie. Nowotwór najczęściej przyjmuje postać ubarwionej lub bezbarwnikowej uwypuklonej masy, przekraczającej błonę Brucha i rosnącej w kierunku ciała szklonego. Pomarańczowe nakrapianie guza wynika z degeneracji nabłonka barwnikowego i gromadzenia lipofuscyny w makrofagach. Rozlana, płaska forma czerniaka, rzadsza, o gorszym rokowaniu nieznacznie unosi nabłonek barwnikowy, błonę Brucha, współistnieje z surowicznym odwarstwieniem siatkówki i często nacieka twardówkę. W masie nowotworowej czerniaka powszechnie stwierdza się ogniska martwicze i krwotoczne. Martwica, jako efekt fagocytozy melaniny przez makrofagi i infiltracji tkanek limfocytami, bywa głównym symptomem nowotworu. Wyróżnia się nekrozę lityczną w postaci klinicznej podostrego lub przewlekłego zapalenia naczyniówki lub powodującą koagulację tkanek, przebiegającą dramatycznie jako panendoftalmiit.

¹ Halań 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 79/2005

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

Rokowanie w czerniaku tylnego odcinka błony naczyniowej uzależniają:

Cytologia guza: Callender podzielił guzy melanotyczne naczyńówki w zależności od budowy histologicznej na znamiona wrzecionowato-komórkowe, czerniaki wrzecionowato-komórkowe, nabłonkowato-komórkowe lub czerniaki typu mieszano-komórkowego. Badania udowodniły, że 15-letnia śmiertelność w guzach zbudowanych z komórek wrzecionowatych wynosi ok. 20 proc., podczas gdy w guzach z komórek nabłonkowatych 75 proc. Istotne znaczenie w rokowaniu ma także intensywność mitoz w masie nowotworu, a po enukleacji ocena liczby komórek nabłonkowatych w polu obserwacji.

Pigmentacja komórek guza: ze wzrostem intensywności ubarwienia guza pogarsza się rokowanie.

Lokalizacja: czerniaki położone w przedniej części gałki ocznej rokują lepiej niż położone w tylnym biegunie⁴.

Obecne metaanalizy wyników badań wykazują średnią śmiertelność spowodowaną tym nowotworem w ciągu pierwszych pięciu lat po leczeniu w granicach 30%. Jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność jest wielkość guza w momencie rozpoznania⁵. Czerniak błony naczyniowej daje 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. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby⁶.

Do najczęstszych symptomów nowotworu oka zalicza się wytrzeszcz oczu, ból oczu oraz pogorszenie widzenia i wystąpienie ubytków w polu widzenia. Zmiany chorobowe bardzo często obejmują 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 płęć. 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 guzów⁷.

⁴ Stankiewicz A., Figurska M., Czerniak oka, Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 8 (589–593)

⁵ <http://www.ujk.edu.pl/studiamedyczne>

⁶ 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.

⁷ Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM–DS–DKTM-431-01-2011

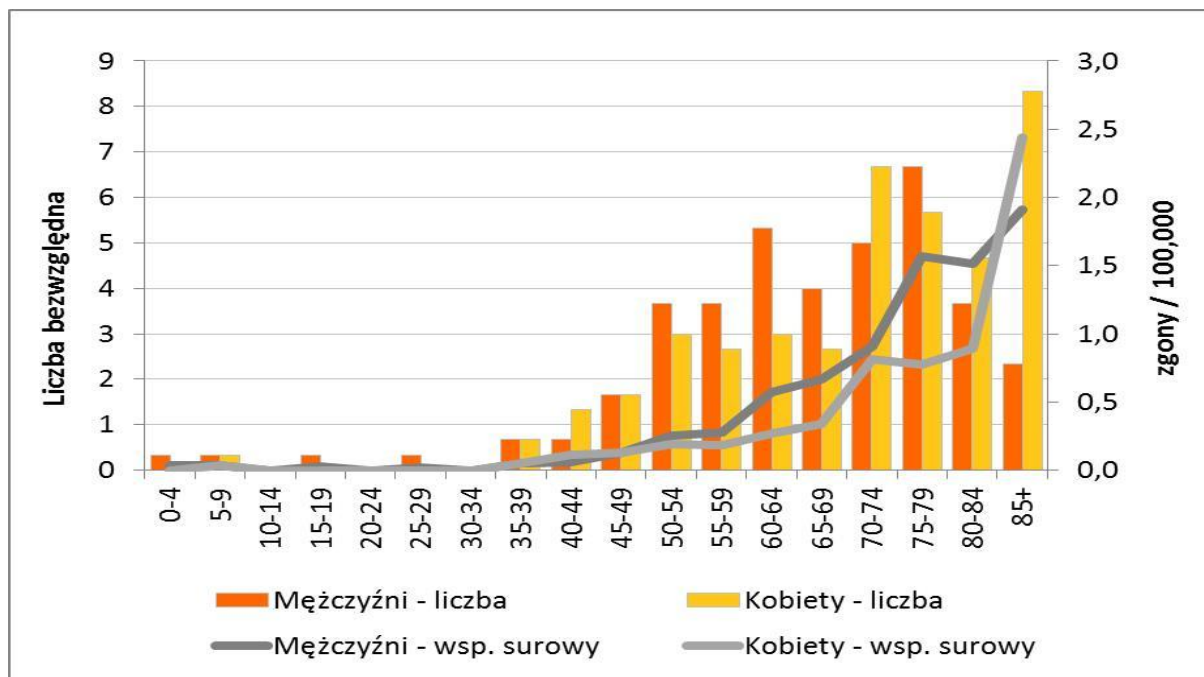
Epidemiologia

Nowotwory oka stanowią ok. 1% wszystkich rejestrowanych rocznie w USA nowotworów. Według niektórych autorów ta grupa schorzeń stanowi 0,11-1,8% ogółu chorób oczu. Występowanie nowotworów układu wzrokowego u dzieci jest częstsze, stanowią one od 0,5% do 4% ogólnej liczby nowotworów⁸.

Częstość występowania czerniaka wewnątrzgałkowego wzrasta z wiekiem – u osób po 30. roku życia stwierdza się średnio 7 zachorowań na milion. Typowo dotyczy on rasy białej – zapadalność jest 8 razy większa w stosunku do przedstawicieli rasy czarnej. Nowotwór częściej stwierdzany jest u kobiet w 6. dekadzie życia, a u mężczyzn w, zwłaszcza u niebieskookich blondynów. Występowanie obustronne guza i wielogniskowość zmian w przeciwieństwie do siatkówczaka są rzadkością, opisano pojedyncze przypadki rodzinnego występowania nowotworu⁹.

Czerniak oka stanowi 20 proc. zachorowań, 80 proc. to czerniaki skóry i błon śluzowych. W Polsce nowotwory oka stanowią około 0,2% zachorowań. Liczba zachorowań na nowotwory oka 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.

Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory oka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku¹⁰



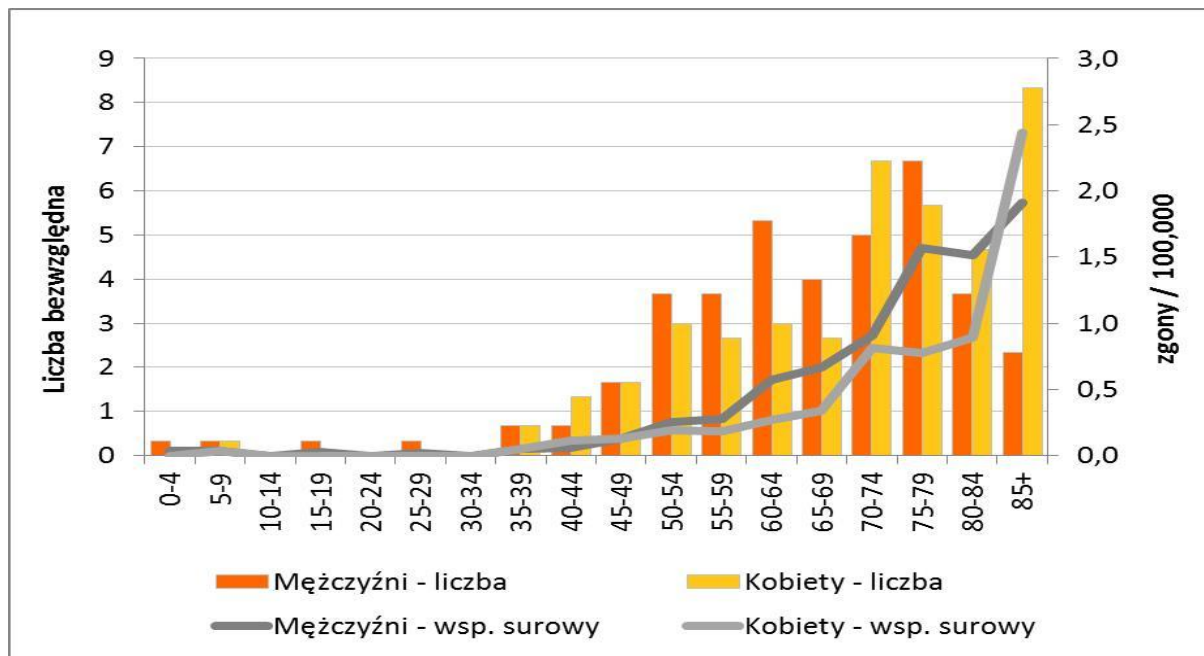
⁸ Haloń A, Błażejewska M, Sabri H, et.al . Nowotwory i zmiany nowotworopodobne powiek w materiale Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1946-1999. Klinika Oczna. Wydanie 79/2005

⁹ Stankiewicz A., Figurska M., Czerniak oka, Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 8 (589–593)

¹⁰ <http://onkologia.org.pl/nowotwory-oka-c69/>

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.

Rysunek 2 Umieralność na nowotwory oka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku¹¹



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
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/1rok¹². Jeśli chodzi o ryzyko występowania guzów przerzutowych czynnikami ryzyka jest występowanie określonych pierwotnych nowotworów oraz płeć. U kobiet jest to rak sutka 80%, rak płuc 10%, ogniska nieznane 10% oraz inne typy nowotworów < 1%. Nowotwory będące czynnikiem ryzyka u mężczyzn to przede wszystkim nowotwory płuc 40-60%, nieznane ogniska pierwotne 25% oraz inne typy nowotworów 10%¹³.

Diagnostyka

¹¹ <http://onkologia.org.pl/nawotwory-oka-c69/>

¹² 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

¹³ Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011

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 magnetycznego¹⁴. 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 oczodole¹⁵. 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 USG¹⁶.

Leczenie

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 czerniak 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 ocznej¹⁷.

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

¹⁴ 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

¹⁵ Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011

¹⁶ Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011

¹⁷ Margo CE, The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview, September/October 2004, Vol. 11, No. 5

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 wyluszczenia 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 umożliwi zachowanie narządu wzroku oraz jego funkcji. W przypadku wyluszczenia gałki ocznej możliwe jest umieszczenie w oczodole implantu¹⁸.

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 wyluszczenia 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 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 promieniowania 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 wyluszczenia 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

¹⁸ Gragoudas ES, Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years, Investigative Ophthalmology & Visual Science, November 2006, Vol. 47, No. 11

wykorzystywana jest przy użyciu tzw. Gamma Knife. Drugim sposobem jest wykorzystanie linowego 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.

Przeźrenicza 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 innych¹⁹.

4.3. Oceniana technologia medyczna

4.1.1. Charakterystyka

Tabela 1. Opis ocenianej technologii medycznej – winblastyna (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vinblastine Sulphate)

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania	Vinblastine Sulphate 1 mg/ml do wstrzyknięcia
Substancja czynna	winblastyna
Kod ATC	L01BC05- analogi pirymidyny
Mechanizm działania Farmakokinetyka Farmakodynamika	Siarczan winblastyny jest lekiem cytotoksycznym, który blokuje wzrost komórek w metafazie. Jego działania są bardziej wyraźne na przykładzie szybko dzielących się komórkach, niż w normalnym tempie podziału. Ma podobne działanie jak winkrystyna, przez wiązanie się z białkami mikrotubularnymi poprzez mitotyczne wrzeciono zapobiegające polimeryzacji.
Data i miejsce wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	25 wrzesień 2003
Wszystkie zarejestrowane wskazania	Siarczan winblastyny jest skuteczny jako pojedynczy lek, lecz jego działanie terapeutyczne jest większe, jeżeli stosuje się go w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Siarczan winblastyny jest stosowany w leczeniu choroby Hodgkina (stopień III, IV), chłoniaka limfocytarnego (sferoidalny, rozlany słabo i dobrze zróżnicowany), chłoniaka histiocytarnego, zaawansowanego stadium ziarniniaka grzybiastego, zaawansowanego raka jąder, mięsaka Kaposiego i choroby histiocytosis X.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	--
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Wyłącznie do stosowania dożylnego. Siarczan winblastyny jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy są mają leukopenię. Nie powinien być stosowany gdy pacjent posiada zakażenie bakteryjne.

¹⁹ Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011

	Infekcje takie powinny przed rozpoczęciem leczenia siarczanem winblastyny powinny zostać wyleczone antybiotykami lub antyseptykami.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

Źródło: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6549/SPC>

4.1.2.Rekomendacje kliniczne

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

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nowotwór złośliwy błony naczyniowej oka

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	The Royal College of Ophthalmologists 2005	Czerniak błony naczyniowej oka	Leczenie czerniaka błony naczyniowej oka obejmuje: brachyterapię, przezręczniczną termoterapię (TTT), terapię protonową, radioterapię stereotaktyczną lub resekcję chirurgiczną
2	University of Michigan Kellog Eye Center 2009	Czerniak gałki ocznej	Zalecane opcje leczenia: Brachyterapia, wyluszczenie gałki ocznej, termoterapia, terapie dodatkowe. U pacjentów z zaawansowanym czerniakiem naczyniówki istnieje zwiększone ryzyko rozwoju przerzutów nowotworu do innych części ciała, nawet po przeprowadzonym zabiegu resekcji oka. Nie wykazano korzyści wynikających ze stosowania dodatkowych terapii, takich jak chemioterapia i naświetlanie, w przypadku czerniaka oka. Chociaż terapia interferonem jest częściowo korzystna w zaawansowanym czerniaku skóry, brak jest badań wykazujących zastosowanie chemioterapii w przypadku czerniaka oka.
3	American Cancer Society 2013	Rak oka (czerniak i chłoniak)	<u>Chemioterapia czerniaka oka.</u> Czerniak zazwyczaj nie reaguje na standardowe leki stosowane w chemioterapii. Chemioterapia jest stosowana tylko po stwierdzeniu przerzutów. Schemat leczenia jest zazwyczaj taki sama jak w przypadku czerniaka skóry.

4.1.3.Rekomendacje finansowe

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

4.1.4.Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 3 publikacje dotyczące postępowania klinicznego w przypadkach nowotworu błony naczyniowej oka. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla winblastyny we wskazaniu będącym

przedmiotem zlecenia MZ. Autorzy wytycznych University of Michigan Kellog Eye Center i The Royal College of Ophthalmologists w swoich publikacjach nie rekomendują zastosowania chemioterapii w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Natomiast American Cancer Society stosowanie chemioterapii rekomenduje tylko w przypadku stwierdzenia przerzutów.

Podsumowanie rekomendacji finansowych

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

4.4. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 roku, winblastyna nie jest refundowana.

Według danych przekazanych przez NFZ w latach 2012 - 2013 winblastyna nie była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

4.5. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinię eksperta dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniu: C.69.3- Naczyniówka.

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu uwzględnionych w zleceniu MZ

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>W leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego (stadium uogólnienia) czerniaka gałki ocznej (pochodzenie - naczyniówka oka; ICD-10 C69.3) stosowana chemioterapia jednolekowa dakarbazyną lub - częściej - wielolekowa z udziałem schematu CVD (cisplatyna, winblastyna i dakarbazyna). Sądzę, że udział obu wymienionych metod wynosi 1 wobec 2 (tzn. dwukrotnie więcej chorych otrzymuje chemioterapię wielolekową, co oznacza kilkunastu chorych rocznie).</p>	<p>Nie dotyczy - winblastyna jest i powinna być stosowana w ramach chemioterapii zaawansowanego (stadium uogólnienia) czerniaka gałki ocznej (pochodzenie - naczyniówka oka; ICD-10 C69.3).</p>	<p>Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Proszę podać krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne.</p>	<p>Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce, we wskazaniu podanym na początku formularza, Proszę podać referencje bibliograficzne wytycznych.</p>	<p>Rutkowski P i wsp. Czerniaki. W: Krzakowski M i wsp (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok (Via Medica, Gdańsk 2013; tom I: 419-438.</p>

4.5.1. Wybór komparatora

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia winblastyną we wnioskowanym wskazaniu.

5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania winblastyny we wskazaniach ujętych w zleceniu MZ tj. C.69.3- Naczyniówka, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznych:

- PubMed via Medline
- Cochrane Library
- Embase via Ovid

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

Populacja: C.69.3- Naczyniówka

Interwencja: winblastyna

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Rodzaj publikacji: 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.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne)

PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na nowotwór oka związany z czerniakiem oka, naczyniówka 	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	winblastyna	Inna niż winblastyna
Komparator	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • metaanalizy, przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne, • w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC), 	<ul style="list-style-type: none"> • artykuły pogładowe, opinie, • badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej • opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim, • badania na ludziach 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach

		komórkowych • publikacje w formie abstraktów
--	--	---

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania we wskazanych bazach nie zidentyfikowano badań pierwotnych lub przeglądów wtórnych dotyczących leczenia winblastyną we wskazaniu C.69.3-Naczyniówka.

5.3. Podsumowanie

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

5.4. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania winblastyny przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vinblastine Sulphate, a także przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych. Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w bazach EMA, FDA i URPL. Bezpieczeństwo oparto na przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vinblastine Sulphate działań niepożądanych.

ChPL

Leukopenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym. Poza leukopenią mogą występować inne działania niepożądane:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
- Zaburzenia układu nerwowego: drętwienie, parestezje, zapalenie nerwów obwodowych, depresja, utrata głębokich odruchów ścięgnistych, bóle głowy, drgawki, leczenie alkaloidami Vinca prowadziło rzadko do uszkodzenia ósmego nerwu czaszkowego. Objawiało się to m.in. częściową lub całkowitą głuchotą, która może być tymczasowa lub stała, dodatkowo trudności z utrzymaniem równowagi, zawroty głowy, oczopląs. Szczególnie zalecana jest ostrożność przy podawaniu siarczanu winblastyny w połączeniu z innymi znanymi środkami takimi jak onkolityki zawierające platynę.
- Zaburzenia serca: zawał serca, udar mózgu (przypadki niespodziewanego zawału serca i dochodziło do incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentów poddawanych skojarzonej chemioterapii z winblastyną, bleomycyną i cisplatyną).
- Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie, ostra niewydolność oddechowa (w tym duszność), przy podaniu winblastyny w kombinacji z mitomycyną.
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienie z odbytu, krwawienie z owrzodzeń, niedrożność jelit.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze skóry i tkanki podskórnej: łysienie.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni, bóle kości, ból żuchwy, ból związany z naciskiem guza.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: złe samopoczucie, osłabienie, zawroty głowy.
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: Wynaczynienie podczas wstrzykiwania dożylnego mogą spowodować zapalenie tkanki łącznej i zapalenia żył. W skrajnym przypadku może dochodzić do złuszczenia się skóry. Zjawisko Raynauda wystąpiło u pacjentów leczonych winblastyną w połączeniu z cisplatyną i bleomycyną na raka jąder.

6. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania winblastyny w leczeniu naczyniówki oka

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Finansowanie winblastyny stosowanej w ramach schematów wielolekowej chemioterapii zaawansowanego (stadium uogólnienia) czerniaka gałki ocznej (pochodzenie - naczyniówka oka; ICD-10 C69.3) jest uzasadnione, ponieważ prospektywne badania z losowym doбором chorych wykazały możliwość uzyskania u części chorych obiektywnych korzyści uznawanych za potwierdzające wartość chemioterapii. Winblastyna należy do leków, które - w przypadku stosowania u chorych na zaawansowane czerniaki (w tym - o pochodzeniu z naczyniówki oka) - prowadzą do uzyskania odpowiedzi (monoterapia winblastyną - około 15%, schematy z udziałem winblastyny - około 30%) oraz niewielkiej poprawy w zakresie wskaźników przeżycia. Winblastyna - w klinicznej praktyce - jest stosowana u chorych na zaawansowane czerniaki w skojarzeniu z dakarbazyną i cisplatiną.</p> <p>Finansowanie winblastyny stosowanej w ramach schematów wielolekowej chemioterapii zaawansowanego (stadium uogólnienia) czerniaka gałki ocznej (pochodzenie - naczyniówka oka) jest uzasadnione, ponieważ nie stanowi istotnego obciążenia dla budżetu (czerniaki oka - nowotwór pochodzący z naczyniówki oka - występują u poniżej 5% wszystkich czerniaków, co odpowiada liczbie chorych wynoszącej około 50 rocznie; spośród wymienionej liczby wskazania do chemioterapii mogą dotyczyć niewielu chorych i rzeczywista liczba leczonych z udziałem winblastyny wynosi - w omawianym wskazaniu - około 10-20 chorych rocznie, co wobec bardzo niskiego kosztu leku nie powinno stanowić obciążenia finansowego).</p>	<p>Nie dotyczy - nie istnieją argumenty przemawiające przeciw stosowaniu winblastyny w ramach schematów wielolekowej chemioterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (w tym - o pochodzeniu z naczyniówki oka).</p>	<p>Finansowanie winblastyny stosowanej w ramach schematów wielolekowej chemioterapii zaawansowanego (stadium uogólnienia) czerniaka gałki ocznej (pochodzenie - naczyniówka oka; ICD-10 C69.3) jest uzasadnione (patrz - punkt nr 1a), przy przestrzeganiu ogólnie przyjętych zasad stosowania leków o działaniu cytotoksycznym.</p>

7. Kluczowe informacje i wnioski

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: winblastyna we wskazaniu: C69.3 – Naczyniówka.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a 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.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 15 października 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej substancji winblastyna we wskazaniu: C69.3 – Naczyniówka, wraz z określeniem maksymalnego poziomu finansowania produktu leczniczego. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 06.11.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Problem zdrowotny

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. 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, gwiaździaki oraz kostniaki.

Oceniana technologia medyczna

Siarczan winblastyny jest lekiem cytotoksycznym, który blokuje wzrost komórek w metafazie. Jego działania są bardziej wyraźne na przykładzie szybko dzielących się komórkach, niż w normalnym tempie podziału. Ma podobne działanie jak winkrystyna, przez wiązanie się z białkami mikrotubularnymi poprzez mitotyczne wrzeciono zapobiegające polimeryzacji.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej stosowana jest chemioterapia jednolekowa dakarbazyną lub - częściej - wielolekowa z udziałem schematu CVD (cisplatyna, wiblastyna i dakarbazyna). Udział obu wymienionych metod wynosi 1 wobec 2 (tzn. dwukrotnie więcej chorych otrzymuje chemioterapię wielolekową, co oznacza kilkunastu chorych rocznie).

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania we wskazanych bazach nie zidentyfikowano badań pierwotnych lub przeglądów wtórnych dotyczących leczenia winblastyną we wskazaniu C.69.3-Naczyniówka.

Bezpieczeństwo

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania winblastyny przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vinblastine Sulphate. Do działań niepożądanych wymienionych w ChPI można zaliczyć: leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, drętwienie, parestezje, zapalenie nerwów obwodowych, depresję, utratę głębokich odruchów ścięgnistych, bóle głowy, drgawki, uszkodzenie ósmego nerwu czaszkowego, trudności z utrzymaniem równowagi, zawroty głowy, oczopląs, zawał serca, udar mózgu (przypadki niespodziewanego zawału serca i dochodziło do incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentów poddawanych skojarzonej chemioterapii z winblastyną, bleomycyną i cisplatyną), nadciśnienie, ostra niewydolność oddechowa (w tym duszność), nudności, wymioty, zaparcia, biegunkę, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienie z odbytu, krwawienie z owrzodzeń, niedrożność jelit, łysienie, bóle mięśni, bóle kości, ból żuchwy, ból związany z naciskiem guza, złe samopoczucie, osłabienie, zawroty głowy, wynaczynienie, które podczas wstrzykiwania dożylnego może spowodować zapalenie tkanki łącznej i zapalenie żył.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 publikacje dotyczące postępowania klinicznego w przypadkach nowotworu błony naczyniowej oka. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla winblastyny we wskazaniu będącym przedmiotem zlecenia MZ. Autorzy wytycznych University of Michigan Kellog Eye Center i The Royal College of Ophthalmologists w swoich publikacjach nie rekomendują zastosowania chemioterapii w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Natomiast American Cancer Society stosowanie chemioterapii rekomenduje tylko w przypadku stwierdzenia przerzutów.

Rekomendacje finansowe

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanej substancji czynnej we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia MZ.

Dane NFZ

Wg danych przekazanych przez NFZ w latach 2012-2013 nie prowadzono finansowania programów chemioterapii niestandardowej z wykorzystaniem winblastyny.

Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej, finansowanie winblastyny stosowanej w ramach schematów wielolekowej chemioterapii zaawansowanego (stadium uogólnienia) czerniaka gałki ocznej (pochodzenie - naczyniówka oka) jest uzasadnione, ponieważ nie stanowi istotnego obciążenia dla budżetu.

8. Piśmiennictwo

Osuch P, Jethon J.	Współczesne poglądy na temat rekonstrukcji powiek i dróg łzowych po usunięciu nowotworów okolicy powiek. <i>Borgis -Postępy Nauk Medycznych</i> 9, s. 685-691.
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. <i>Klinika Oczna</i> . Wydanie 79/2005
AOTM 2011	Terapia protonowa nowotworów oka. Raport skrócony AOTM-DS-DKTM-431-01-2011
Stankiewicz A., Figurska M.	Czerniak oka, <i>Współczesna Onkologia</i> (2003) vol. 7; 8 (589–593)
Krzemieński K, Zygulska AL.	Treosulfan w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i przerzutowego czerniaka skóry oraz gałki ocznej. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2011, tom 7, nr 3, 127–131.
	Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011
Gragoudas ES	Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years, <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> , November 2006, Vol. 47, No. 11
Margo CE	The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview, September/October 2004, Vol. 11, No.
	http://www.ujk.edu.pl/studiamedyczne
	http://onkologia.org.pl/nawotwory-oka-c69/
	Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma), American Cancer Society, 2011
ACS 2013	Eye Cancer (Melanoma and Lymphoma)
RCO 2005	Uveal tract melanoma
KEC 2009	Ocular Melanoma

9. Spis tabel

Tabela 1. Opis ocenianej technologii medycznej – winblastyna (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vinblastine Sulphate).....	12
Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nowotwór złośliwy błony naczyniowej oka.....	13
Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu uwzględnionych w zleceniu MZ.....	15
Tabela 4. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego (opracowanie własne)	17
Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania winblastyny w leczeniu naczyniówki oka	20

10. Załączniki

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 2 października 2013 r. MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 6 listopada 2013 r znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13
- Załącznik 3.** Opinia Pana Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 4.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 5.** Strategie wyszukiwania publikacji