



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Zmiany kategorii dostępności – przeniesienie produktów
z programów lekowych do katalogu chemioterapii
ewerolimus z programów lekowych B.10 oraz B.53**

opracowanie nr OT.422.0.2.2023, OT.422.1.24.2023

Data ukończenia: 21.03.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie	6
3. Wskazania dla ewerolimusu – aktualne i oceniane	7
3.1.1. Program lekowy B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)	7
3.1.2. Proponowany załącznik dla ewerolimusu we wskazaniach rejestracyjnych w leczeniu raka nerkowokomórkowego	8
3.1.3. Proponowany załącznik dla ewerolimusu we wskazaniach pozarejestracyjnych w leczeniu raka nerkowokomórkowego	8
3.1.4. Program lekowy B.53 Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)	9
3.1.5. Proponowany załącznik dla ewerolimusu w leczeniu raka trzustki	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	10
5. Aktualna praktyka leczenia.....	11
5.1. Metodyka badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ	11
5.2. Liczebność populacji – program leczenia raka nerki	11
5.3. Liczebność populacji – program leczenia raka trzustki	13
5.4. PL B.10 – analiza schematu leczenia	14
5.5. Stan finansowania – program leczenia raka nerki	15
5.6. Stan finansowania – program leczenia raka trzustki.....	16
6. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego	17
6.1. Założenia	17
6.1.1. Populacja	17
6.1.1.1. Rak nerkowokomórkowy	17
6.1.1.2. Rak trzustki	18
6.1.2. Koszty	19
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	20
7. Źródła.....	21

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)</i>	14 lutego 2023 r.
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLR.4506.5.2023.PT
	15 lutego 2023 r.
	PLR.4500.18.2023.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

zasadność przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus z programu lekowego B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) oraz B.53 Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990711598	Novartis Europharm Limited
Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990711567	Novartis Europharm Limited
Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991383596	Accord Healthcare Polska sp. z o.o.
Everolimus Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991383565	Accord Healthcare Polska sp. z o.o.
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991372538	STADA Arzneimittel AG
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991372514	STADA Arzneimittel AG
Everolimus Vipfarm, tabl., 10 mg	30 szt.	05901812161307	Vipfarm s.a.
Everolimus Vipfarm, tabl., 5 mg	30 szt.	05901812161277	Vipfarm s.a.
Votubia, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990900602	Novartis Europharm Limited
Votubia, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909990900565	Novartis Europharm Limited
Votubia, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990900589	Novartis Europharm Limited

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) pismem z dnia 15 lutego 2023 r., znak PLR.4500.18.2023.PT (data wpływu do AOTMiT 15.02.2023 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), dotyczących

- przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus
 - z programu lekowego **B.10** Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64) oraz
 - z programu lekowego **B.53** Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)**do katalogu leków refundowanych w chemioterapii**

oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

Jednocześnie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) pismem z dnia 14 lutego 2023 r., znak PLR.4506.5.2023.PT (data wpływu do AOTMiT 14.02.2023 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące

- oceny wskazania pozarejestacyjnego w związku z przeniesieniem ewerolimusu z programu lekowego B.10 do katalogu chemioterapii, wskazanie oceniane uprzednio.

W piśmie zlecono ocenę zmian populacji pacjentów, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikających z modyfikacji kategorii dostępności.

2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie

Z uwagi na ograniczony w zleceniu czas na realizację niniejszego zlecenia wypracowano strategię realizacji podniesionych problemów. Opracowanie zawiera:

- Wskazanie pozycji analizowanej technologii w praktyce – analiza najbardziej aktualnego dokumentu z krajowymi wytycznymi (PTOK), w przypadku braku aktualnych wytycznych polskich w danym wskazaniu analiza dokumentu europejskiego (ESMO).
- Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji w oparciu o surowe dane sprawozdawcze NFZ zebrane w komunikacie SWIAD¹. Badanie zawiera analizę wielkości potencjalnej populacji, dynamiki zmian, kwoty refundacji całkowitej, weryfikację liczby stosowanych linii leczenia oraz odsetka zgonów.
- Analizę obciążenia budżetu płatnika publicznego, w oparciu o przeprowadzone badanie rzeczywistej praktyki. Uwzględniono scenariusze:
 - istniejący, w którym ewerolimus pozostaje w programach lekowych B.10 oraz B.53 na aktualnych zasadach finansowania;
 - nowy, w którym ewerolimus zostaje przeniesiony do katalogu chemioterapii, a w programach nie znajdą żadne dodatkowe zmiany.

¹ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

3. Wskazania dla ewerolimusu – aktualne i oceniane

3.1.1. Program lekowy B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)

Ewerolimus dostępny jest dla pacjentów w co najmniej drugiej linii leczenia:

- histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka wywodzącego się z kanalików zbiorczych;
- nowotwór w stadium zaawansowanym;
- uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;
- zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL;
- udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (kontynuacja terapii ewerolimusem) lub wielokinazowych inhibitorów i inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin
lub
udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kabozantynibu lub niwolumabu z ipilimumabem w 1. linii leczenia oraz niwolumabu / aksytynibu / kabozantynibu w 2. linii leczenia
- brak wcześniejszego leczenia ewerolimusem;
- stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
- wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;
- nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;
- prawidłowe stężenie glukozy we krwi;
- niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL.

3.1.2. **Proponowany załącznik dla ewerolimusu we wskazaniach rejestracyjnych w leczeniu raka nerkowokomórkowego**

ChPL produktu oryginalnego Afinitor

- Ewerolimus jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Oceniane wskazanie

Ewerolimus w ICD-10 C64 nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

- nowotwór w stadium zaawansowanym;
- udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (jedna albo dwie linie);
- 2 albo 3 linia leczenia;
- może być stosowany jako kontynuacja rozpoczętej terapii u pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej cytokinami i inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz rozpoczęli leczenie ewerolimusem w programie lekowym na zasadach w nim obowiązujących.
- Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

3.1.3. **Proponowany załącznik dla ewerolimusu we wskazaniach pozarejestracyjnych w leczeniu raka nerkowokomórkowego**

Oceniane wskazanie

Ewerolimus w ICD-10 C64 nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

- nowotwór w stadium zaawansowanym,
- udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem immunoterapii albo immunoterapii i inhibitorów kinaz tyrozynowych,
- 2 albo 3 linia terapii.
- Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Uzasadnienie

Powyższe wskazanie zostało ocenione przez Agencję w 2021 roku, w związku z czym obowiązująca będzie opinia Rady Przejrzystości nr 84/2021² z dnia 28 czerwca 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ewerolimus we wskazaniu: III linia leczenia raka nerkowokomórkowego, w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Opinia obowiązuje do 28.06.2024 r.

Pomimo faktu, że wówczas w opinii analityków Agencji nie stwierdzono jakoby proponowane zmiany w treści programu lekowego stanowiły rozszerzenie wskazań o wskazania pozarejestracyjne, Ministerstwo Zdrowia przekazało dodatkowe informacje pismem PLR.4500.16.2021.3.KK z dnia 14 czerwca 2021 r.

W opinii Ministra Zdrowia, wskazaniem rejestracyjnym byłoby zastosowanie ewerolimusu w II linii leczenia po uprzedniej terapii sunitynibem lub w III linii leczenia po terapii sunitynibem oraz następnie sorafenibem. Zgodnie z załączoną propozycją treści programu lekowego Leczenie raka nerki ewerolimus byłby stosowany w III linii terapii u pacjentów z rokowaniem pośrednim po niepowodzeniu w I linii terapii skojarzonej IPI+NIW oraz następnie CAB/AKS lub w III linii po terapii CAB w I linii oraz następnie NIW w II linii terapii. Zgodnie z ChPL

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_27_171_28062021_o_84_ewerolimus_off_label.pdf

ewerolimus nie był (w tym z uwagi na późniejsze zarejestrowanie zarówno IPI + NIW – 2019 r., NIW – 2016 r., CAB – 2016 r. jak i AKS – 2012 r.) oceniany w stosowaniu po lekach z grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1 / PD-L1), tj. NIW, lekach będących antygenem-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), tj. IPI, ani po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych kolejnych generacji. W opinii Ministra Zdrowia samo powyższe sprawia, że zastosowanie ewerolimusu w przedstawionych w programie lekowym schematach jest jego **zastosowaniem pozarejestracyjnym**.

3.1.4. Program lekowy B.53 Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)

Ewerolimus dostępny jest dla pacjentów z wysokozróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki:

- histologiczne rozpoznanie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (stopień G1 lub G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku);
- nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym (IIIB i IV);
- zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie metodami chirurgicznymi;
- udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy do włączenia do programu;
- odpowiednia czynność szpiku kostnego i parametrów krzepnięcia krwi:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe 10 g/dl,
 - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) dla czasu protrombinowego w granicach 0,85-1,15;
- odpowiednia czynność nerek i wątroby (stosowanie ewerolimusu nie jest zalecane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – C według czynnościowej skali Child-Pugh);
- stała i na właściwym poziomie kontrola glukozy, cholesterolu oraz trójglicerydów;
- stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO;
- możliwość określenia wymiarów zmian chorobowych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);
- wiek powyżej 18 roku życia.

3.1.5. Proponowany załącznik dla ewerolimusu w leczeniu raka trzustki

ChPL produktu oryginalnego Afinitor

- Ewerolimus jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Oceniane wskazanie

Ewerolimus w ICD-10 C25.4 część wewnątrzwydzielnicza trzustki, wyspy trzustkowe Langerhansa

- nieoperacyjny, wysokozróżnicowany nowotwór neuroendokrynnym trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych,
- udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii ewerolimusem.
- Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- europejskie: European Society For Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>.

W dniu 02.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych oraz w leczeniu wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki. Wyszukiwanie ograniczono do najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych pochodzących z Polski lub z Europy.

Wytyczne **PTOK 2022** zalecają zastosowanie ewerolimusu w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w drugiej linii leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej immunoterapią i inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz w trzeciej linii u chorych z uogólnionym rakiem jasnokomórkowym nerki, po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem lub inhibitorem wielokinazowym i immunoterapią, a następnie kabozantynibem.

Wytyczne **ESMO 2020** zalecają zastosowanie ewerolimusu w leczeniu wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki w leczeniu progresywnego neuroendokrynnego nowotworu trzustki w stopniu zaawansowania G1/G2, niezależnie od wcześniejszego zastosowania chemioterapii.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja</p> <p>U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu (IV, C).</p> <p>Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).</p> <p>Chorzy na uogólnionego jasnokomórkowego raka nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> C – wskazania określone indywidualnie</p>
ESMO 2020	<p>Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego: zalecenia kliniczne ESMO odnośnie diagnozy, leczenia i obserwacji</p> <p>Ewerolimus jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu progresywnego neuroendokrynnego nowotworu trzustki w stopniu zaawansowania G1/G2, niezależnie od wcześniejszego zastosowania chemioterapii (...) [I, A]. U pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego, ewerolimus powinien być stosowany u pacjentów z progresją choroby [I, A].</p> <p>Terapia skojarzona analogiem somatostatyn i ewerolimusem w celu antyproliferacyjnym jest niezalecana. [II, D].</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> I – dowody pochodzące co najmniej z jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanalizy w oparciu o dobrze przeprowadzone badania kliniczne bez heterogeniczności II – dowody pochodzące z małych badań klinicznych lub dużych badań klinicznych z podejrzeniem błędów (niższa jakość) lub meta-analiz z takich badań klinicznych lub z badań o udokumentowanej heterogeniczności</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A – silne dowody dotyczące skuteczności z udowodnioną korzyścią kliniczną, silnie zalecany D – umiarkowane dowody dotyczące braku skuteczności lub działań niepożądanych, generalnie nie zalecany</p>

5. Aktualna praktyka leczenia

5.1. Metodyka badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ

Z uwagi na skierowaną w zleceniu prośbę dotyczącą oceny zmian wielkości populacji docelowej podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Prace prowadzono w bazie SWIAD³, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Ze względu na treść ocenianych wskazań, które w przypadku raka nerki obejmuje wyłącznie pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem wybranych opcji terapeutycznych, przeprowadzono analizę ograniczoną wyłącznie do pacjentów leczonych w programie lekowym. Dla raka trzustki również przeprowadzono analizę ograniczoną do programu.

5.2. Liczebność populacji – program leczenia raka nerki

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między 30.12.2013 r. a 30.06.2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 2. Populacja leczona w ramach programu lekowego B.10

substancje czynne	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
axitinibum - p.o. 1 mg	97	222	270	332	325	188	118	87	56	951
cabozantinibum - p.o. 1 mg					163	319	356	270	382	902
everolimusum - p.o. 1 mg	498	498	460	405	260	101	57	32	22	1 452
ipilimumabum - inj. 1 mg									49	49
nivolumabum - inj. 1 mg					113	335	446	537	468	1 194
pazopanibum - p.o. 1 mg	433	450	549	622	702	729	718	677	513	2 724
sorafenibum - p.o. 1 mg	122	101	105	80	66	41	27	18	13	291
sunitinibum - p.o. 1 mg	1 082	1 149	1 163	1 110	1 105	1 192	1 180	1 234	1 047	4 767
temsirolimusum - inj. 1 mg			9	115	174	210	189	174	77	688
suma końcowa	1 932	2 080	2 229	2 334	2 511	2 759	2 722	2 703	2 407	9 079
dynamika	-	+7,66%	+7,16%	+4,71%	+7,58%	+9,88%	-1,34%	-0,70%	-	-

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Dysponując pełnym zakresem danych wykazano, że z programu lekowego B.10 w ciągu ostatnich 8,5 roku skorzystało 9 079 pacjentów. Uwagę zwraca również kierunek dynamiki zmian obserwowany od 2020 roku, zgodnie z którym liczba pacjentów leczonych w programie zaczęła się zmniejszać. Rok 2020 bezpośrednio związany jest z rozwojem niekorzystnej sytuacji epidemiologicznej, wprowadzeniem stanu epidemii SARS-CoV-2 na terytorium RP oraz restrukturyzacją systemu ochrony zdrowia. W innych opracowaniach Agencji formułowano podobne wnioski odnośnie liczby pacjentów w programach lub z danym rozpoznaniem w systemie w analizowanym roku. Kolejny rok sprawozdawczy – 2021 – zwykle był powrotem do sytuacji zbliżonej do roku 2019, w przypadku programu B.10 obserwowane było dalsze zmniejszenie się liczby pacjentów ogółem.

³ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załącznik do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

Niniejsze opracowanie dotyczy zmiany kategorii dostępności refundacyjnej ewerolimusu, analiza danych wskazuje, że jest to opcja coraz mniej wykorzystywana w leczeniu raka nerkowokomórkowego. W pierwszym półroczu 2022 roku odnotowano, że ewerolimus był zastosowany wyłącznie u 22 pacjentów.

Tabela 3. Liczebność populacji włączanej i leczonej w ramach programu B.10 na przestrzeni lat 2014-2022

kategoria		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
B.10	I. new	1 932	828	902	929	1 003	1 068	923	930	554	9 079
	I. lecz.		2 080	2 229	2 334	2 511	2 759	2 722	2 703	2 407	
odsetek		-	75,36%	74,75%	73,91%	75,25%	77,09%	73,93%	74,01%	73,90%	-

I. new – liczba pacjentów włączonych; *I. lecz.* – liczba pacjentów leczonych; *odsetek* – odsetek pacjentów wynikający z sumy nowowłączonych w danym roku i leczonych w roku ubiegłym do leczonych w danym roku – wskaźnik populacji programu;

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Analiza struktury populacji pacjentów leczonej i włączanej w danym roku wykazała względną stabilność populacji programu ogółem, średnio 75% pacjentów leczonych jest w każdym kolejnym roku. Około 900-1000 pacjentów włączanych jest do programu rocznie.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów leczonych w programie B.10 w zależności od stosowanej technologii

technologia	min data podania	liczba pts.	udział kobiet	średni wiek	SD	liczba zgonów*	odsetek zgonów*	średni czas do zgonu [lata]*	SD
AXI	03.04.2014	951	27,66%	65,55	8,05	718	78,47%	1,29	1,05
CAB	14.05.2018	902	28,49%	65,11	8,43	255	46,36%	0,77	0,53
EVE	02.01.2014	1 452	31,20%	65,31	8,39	1 271	87,96%	1,39	1,21
IPI	05.05.2022	49	32,65%	64,19	9,65	-	-	-	-
NIV	15.05.2018	1 194	28,14%	66,44	9,03	220	33,43%	0,71	0,53
PAZ	31.12.2013	2 724	33,19%	67,23	9,18	1 438	62,14%	1,54	1,28
SOR	02.01.2014	291	30,93%	63,57	8,70	212	74,13%	1,93	1,45
SUN	02.01.2014	4 767	31,28%	64,94	8,53	2 417	60,49%	1,72	1,46
TEM	30.11.2016	688	34,16%	65,64	9,15	437	80,18%	0,53	0,52

SD – odchylenie standardowe, *AXI* – aksyty nib, *CAB* – kabozantynib, *EVE* – ewerolimus, *IPI* – ipilimumab, *NIV* – niwolumab, *PAZ* – pazopanib, *SOR* – sorafenib, *SUN* – sunitynib, *TEM* – temsyrolimus

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dane o zgonach były dostępne do końca 2020 roku, przez co odsetek zgonów dotyczy wyłącznie pacjentów poddanych terapii i obserwowanych maksymalnie do końca 2020 roku

Przedstawiono zestawienie statystyk opisowych pacjentów leczonych w programie leczenia raka nerki. Za nowsze technologie dostępne w programie należy uznać temsyrolimus dostępny od końcówki 2016 roku, kabozantynib i niwolumab dostępne od maja 2018 roku oraz ipilimumab dostępny od maja 2022 roku. Jak dotąd największa grupa pacjentów skorzystała z refundacji sunitynibu. Demografia pacjentów pod względem udziału płci była zbliżona, w każdej grupie około 1/3 pacjentów stanowiły kobiety. Średni wiek pacjentów był porównywalny i wyniósł między 63,5 a 67,2 roku życia. Największe rozproszenie, rozumiane jako zróżnicowanie pacjentów pod względem wieku odnotowano w populacji pacjentów korzystających z ipilimumabu, co prawdopodobnie wynika w głównej mierze z wielkości próbki. Największe skupienie charakteryzowało pacjentów korzystających z aksyty nibu.

Ewerolimus łącznie zastosowano u niespełna półtora tysiąca pacjentów, z których 31% stanowiły kobiety. Średnia wieku pacjentów korzystających z ewerolimusu wyniosła 65,3 roku życia z odchyleniem 8,39. Analizując ograniczony zakres danych do końca 2020 roku, łącznie u 88% pacjentów odnotowano zgon i był to najwyższy odsetek wśród technologii finansowanych w tym programie. Średni czas do zgonu wyniósł 1,39±1,21 roku.

5.3. Liczebność populacji – program leczenia raka trzustki

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między 11.02.2014 r. a 30.06.2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 5. Populacja leczona w ramach programu lekowego B.53

substancje czynne	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
everolimusum - p.o. 1 mg	31	43	43	64	67	82	68	64	54	223
sunitinibum - p.o. 1 mg	14	19	19	29	22	27	20	33	27	110
suma końcowa	43	62	62	93	88	105	87	91	80	309
dynamika	-	+44,19%	0%	+50,00%	-5,38%	+19,32%	-17,14%	+4,60%	-	-

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Disponując pełnym zakresem danych wykazano, że z programu lekowego B.53 w ciągu ostatnich 8,5 roku skorzystało 309 pacjentów. Liczba pacjentów leczonych w programie wykazuje dużą niestabilność. Uwagę zwraca względnie zbliżona liczebność populacji korzystającej z tego programu lekowego, aktualnie około 100 pacjentów może być aktywnie leczonych.

Niniejsze opracowanie dotyczy zmiany kategorii dostępności refundacyjnej ewerolimusu, analiza danych wskazuje, że jest to opcja o ugruntowanej, stabilnej pozycji w leczeniu wysoko zróżnicowanego raka trzustki – nieznaczna populacja pacjentów. W pierwszym półroczu 2022 roku odnotowano, że ewerolimus był zastosowany u 54 pacjentów.

Tabela 6. Liczebność populacji włączanej i leczonej w ramach programu B.53 na przestrzeni lat 2014-2022

kategoria	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma	
B.53	I. new	43	31	26	47	28	44	27	35	28	309
	I. lecz.		62	62	93	88	105	87	91	80	
odsetek	-	83,78%	70,45%	85,32%	72,73%	79,55%	65,91%	74,59%	67,23%	-	

I. new – liczba pacjentów włączonych; I. lecz. – liczba pacjentów leczonych; odsetek – odsetek pacjentów wynikający z sumy nowowłączonych w danym roku i leczonych w roku ubiegłym do leczonych w danym roku – wskaźnik populacji programu;

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Analiza struktury populacji pacjentów leczonej i włączanej w danym roku wykazała spadkowy potencjał populacji programu ogółem, średnio 75% pacjentów leczonych jest w każdym kolejnym roku. Około 30 pacjentów włączanych jest do programu rocznie.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów leczonych w programie B.10 w zależności od stosowanej technologii

technologia	min data podania	liczba pts.	udział kobiet	średni wiek	SD	liczba zgonów*	odsetek zgonów*	średni czas do zgonu [lata]*	SD
EVE	11.02.2014	223	47,98%	60,62	12,43	99	53,80%	1,56	1,36
SUN	21.02.2014	110	44,55%	62,48	10,49	39	52,00%	1,55	1,33

SD – odchylenie standardowe

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dane o zgonach były dostępne do końca 2020 roku, przez co odsetek zgonów dotyczy wyłącznie pacjentów poddanych terapii i obserwowanych maksymalnie do końca 2020 roku

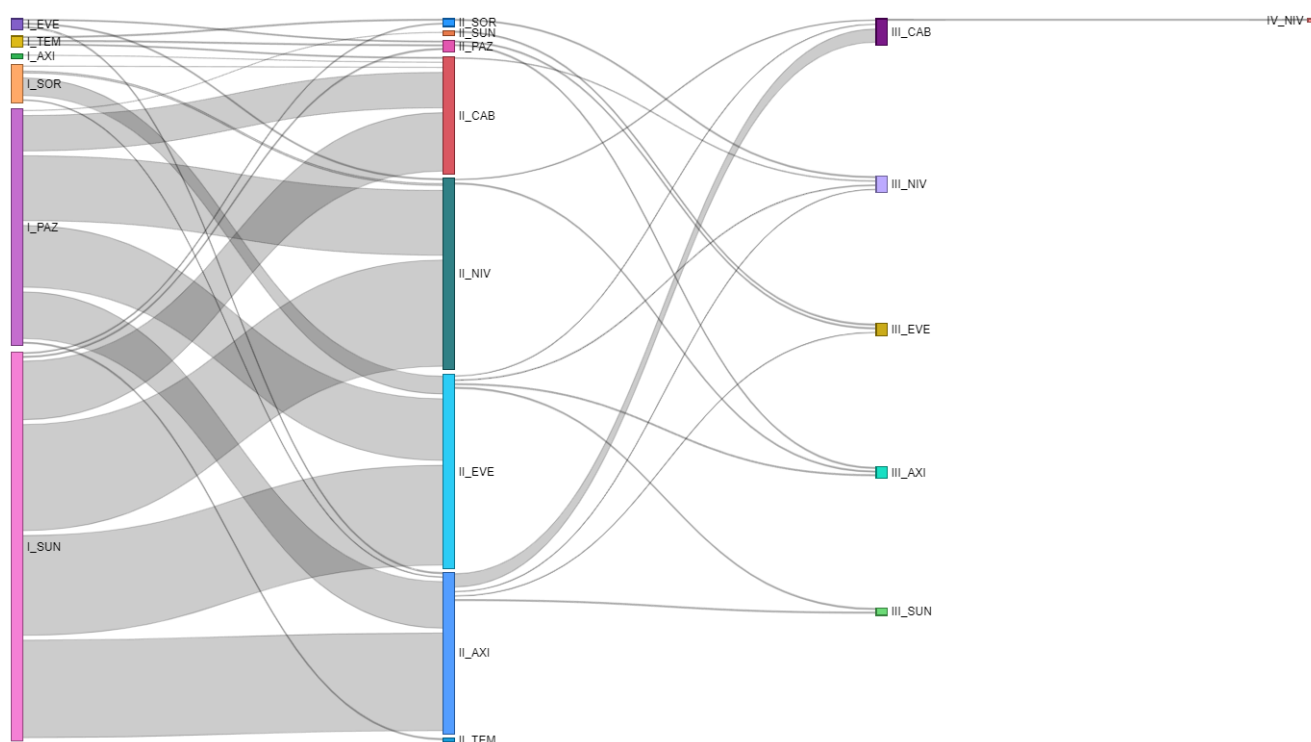
Przedstawiono zestawienie statystyk opisowych pacjentów leczonych w programie leczenia raka wysoko zróżnicowanego trzustki. Demografia pacjentów pod względem udziału płci była zbliżona, wiek był porównywalny.

Ewerolimus łącznie zastosowano u 223 pacjentów, z których 48% stanowiły kobiety. Średnia wieku pacjentów korzystających z ewerolimusu wyniosła 60,6 roku życia z odchyleniem 12,4. Analizując ograniczony zakres danych do końca 2020 roku, łącznie u 54% pacjentów odnotowano zgon. Średni czas do zgonu wyniósł 1,56±1,36 roku.

5.4. PL B.10 – analiza schematu leczenia

W oparciu o pozyskane dane przeprowadzono kategoryzację pacjentów ze względu na zmianę stosowanej technologii (kolejna linia leczenia). Przyjęto metodologicznie kilka kluczowych założeń:

- Linie leczenia określono na podstawie indywidualnej pozycji czasowej technologii w ramach programu, ze względu na ograniczony czas na przygotowanie raportu nie analizowano czy pacjent został włączony do programu po technologiach finansowanych poza programem lekowym.
- Z uwagi na fakt, że dane nie obejmują pełnego zakresu czasowego funkcjonowania programu lekowego B.10, przyjęto, że pierwsze trzy miesiące obserwacji zostaną odrzucone ze względu na potencjalny brak możliwości identyfikacji uprzednio stosowanego leczenia. Analizowane technologie są przyjmowane doustnie przez pacjentów, w związku z czym pacjenci mają wydawaną odpowiednią ilość leku na optymalny czas określony w sekcji monitorowanie skuteczności leczenia.
- Ze względu na zmiany treści programu pod uwagę wzięto wyłącznie okres do końca kwietnia 2022 roku, czyli okres bez finansowania terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem.



AXI – aksytynib, CAB – kabozantynib, EVE – ewerolimus, NIV – niwolumab, PAZ – pazopanib, SOR – sorafenib, SUN – sunitynib, TEM – temsyrolimus

Rysunek 1. Wykres Sankeya – analiza przepływów pacjentów – linie leczenia raka nerkowokomórkowego w programie lekowym w warunkach rzeczywistej praktyki

Przejście na drugą linię leczenia odnotowano u 3 474 z 8 654 analizowanych pacjentów, trzecią u 117, czwartą u 1 pacjenta w bazie. Grubość połączeń symbolizuje wielkość strumienia przepływu, jednak z uwagi na istotne różnice liczebności pacjentów zmieniających pierwszą linię na drugą w porównaniu do pojedynczych pacjentów zmieniających drugą na trzecią interpretacja wizualna przedstawionych danych pozostaje ograniczona.

Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów **stosowano do 4 linii leczenia**, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na niejednorodność postępowania z pacjentami z rakiem nerki. Za typowe można uznać, że w pierwszej linii stosowano sunitynib i pazopanib. Druga linia była zróżnicowana, głównie stosowano ewerolimus, niwolumab i aksytynib. Trzecia linia w ramach programu lekowego B.10 była dość rzadkim zjawiskiem, najczęściej wykorzystano kabozantynibu i niwolumabu.

Uwagę zwraca fakt, że pomimo ograniczenia czasowego początku analizy u niektórych pacjentów zaordynowano ewerolimus w tzw. pierwszej linii. Możliwe, że Ci pacjenci finansowali terapię anty-VEGF w innym trybie.

5.5. Stan finansowania – program leczenia raka nerki

W celu przedstawienia aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszonych z tytułu finansowania produktów rozliczeniowych w ramach programu lekowego B.10 dokonano analizy sprawozdawczej bazy danych NFZ na podstawie komunikatów SWIAD. Baza danych obejmuje informacje dotyczące wszystkich pacjentów, u których sprawozdano produkty kontraktowe związane z analizowanym programem, ocenie poddano stosowanie substancji czynnych z dokładnością do pojedynczej krotności rozliczonych jednostek. Krotność jest rozumiana w bazie jako liczba miligram substancji czynnej, należy przy tym mieć na uwadze, że NFZ finansuje liczbę substancji czynnej a nie opakowań produktu leczniczego. Przedstawiono również rzeczywistą kwotę refundacji poniesionej przez płatnika, która w odniesieniu do produktów leczniczych jest rozumiana jako cena hurtowa brutto.

Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 8. Refundacja u pacjentów w programie B.10 [mln zł]

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
dgn	1,63	1,92	2,01	2,10	3,09	4,46	4,42	4,49	2,24	26,35
hosp. 1d	0,76	0,56	0,65	1,14	1,60	2,71	3,24	3,54	1,82	16,03
hosp. srd.	0,59	0,59	0,67	0,90	0,88	1,00	0,69	0,68	0,43	6,43
AOS	1,09	1,25	1,36	1,38	1,56	1,70	1,54	1,48	0,81	12,19
AXI	3,54	11,56	14,51	17,35	17,23	13,17	7,43	5,78	2,18	92,74
CAB	-	-	-	-	8,00	27,60	31,86	24,65	15,26	107,37
EVE	34,41	27,60	26,10	22,34	15,79	4,76	1,61	0,87	0,36	133,84
IPI	-	-	-	-	-	-	-	-	0,96	0,96
NIV	-	-	-	-	6,84	33,33	48,22	57,62	31,96	177,96
PAZ	19,62	20,22	25,15	28,18	31,51	33,05	32,97	30,61	15,02	236,33
SOR	6,73	5,05	5,33	4,68	3,24	2,42	1,75	0,98	0,15	30,32
SUN	61,20	63,45	63,04	59,61	60,46	62,82	65,03	64,20	29,61	529,41
TEM	-	-	0,02	0,72	1,26	1,61	1,60	1,53	0,55	7,29
suma	129,55	132,21	138,84	138,41	151,46	188,62	200,34	196,44	101,37	1 377,23
l. pts.	1 939	2 091	2 233	2 350	2 522	2 766	2 741	2 714	2 422	9 107
ref./pts [zł]	66 810,44	63 227,38	62 177,67	58 896,32	60 055,41	68 191,00	73 091,75	72 378,77	41 852,86	151 227,31

dgn – 5.08.08.0000016 diagnostyka w programie leczenia raka nerki; **hosp. 1d** – 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. srd.** – 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** – 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **AXI** – aksytynib, **CAB** – kabozantynib, **EVE** – ewerolimus, **NIV** – niwolumab, **PAZ** – pazopanib, **SOR** – sorafenib, **SUN** – sunitynib, **TEM** – temsyrolimus

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Łączne obciążenie budżetu płatnika generowane przez pacjentów w programie leczenia raka nerki w ciągu ostatniego okresu między rokiem 2014 a pierwszą połową roku 2022 generowało sumę 1,38 mld zł całkowitej refundacji. Średnia wartość refundacji na pacjenta była zróżnicowana, najniższą odnotowano w roku 2017, najwyższą w roku 2020, jednak to rok 2022 może być rekordowy patrząc na dane z pierwszego półrocza. Odnotowano, że średnio pojedynczy pacjent generował obciążenie ponad 150 tys. zł.

Ewerolimus będący przedmiotem oceny w niniejszym opracowaniu z roku na rok wykazywał spadek łącznego kosztu z tytułu refundacji. W roku 2014 łączna wartość wyniosła 34,41 mln zł, w ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – wartość ta wyniosła 0,87 mln zł, przez pierwsze półrocze roku 2022 odnotowano obciążenie w wysokości 0,36 mln zł.

5.6. Stan finansowania – program leczenia raka trzustki

Tabela 9. Refundacja u pacjentów w programie B.53 [mln zł]

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	suma
dgn	0,03	0,04	0,06	0,07	0,08	0,09	0,08	0,11	0,04	0,60
hosp. 1d	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,04	0,03	0,05	0,03	0,22
hosp. srd.	0,04	0,04	0,01	0,03	0,03	0,01	0,00	0,01	0,01	0,18
AOS	0,02	0,04	0,05	0,06	0,07	0,07	0,06	0,07	0,03	0,46
EVE	2,21	3,33	3,78	5,42	5,27	3,66	2,06	1,44	0,86	28,04
SUN	0,59	1,06	1,34	1,36	1,34	1,31	0,99	1,87	0,74	10,61
suma	2,89	4,53	5,25	6,95	6,81	5,18	3,23	3,53	1,72	40,10
l. pts.	43	62	62	93	88	105	88	92	82	313
ref./pts	67 252,40	73 000,13	84 698,45	74 770,53	77 370,22	49 376,88	36 703,47	38 404,12	20 964,18	128 109,02

dgn – 5.08.08.0000060 diagnostyka w programie leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki; **hosp. 1d** – 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. srd.** – 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** – 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **EVE** – ewerolimus, **SUN** – sunitynib

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Łączne obciążenie budżetu płatnika generowane przez pacjentów w programie leczenia raka wysoko zróżnicowanego trzustki w ciągu ostatniego okresu między rokiem 2014 a pierwszą połową roku 2022 generowało sumę 40,10 mln zł całkowitej refundacji. Średnia wartość refundacji na pacjenta była zróżnicowana, najniższą odnotowano w roku 2020, najwyższą w roku 2016. Odnotowano, że średnio pojedynczy pacjent generował obciążenie ponad 128 tys. zł.

Ewerolimus będący przedmiotem oceny w niniejszym opracowaniu od roku 2018 z roku na rok wykazywał spadek łącznego kosztu z tytułu refundacji. W roku 2014 łączna wartość wyniosła 2,21 mln zł, w ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – wartość ta wyniosła 1,44 mln zł, przez pierwsze półrocze roku 2022 odnotowano obciążenie w wysokości 0,86 mln zł.

6. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

Zlecenie dotyczy oceny zmiany kategorii dostępności refundacyjnej oraz wynikających z tego zmian w wielkości populacji oraz wpływie na budżet płatnika publicznego (NFZ). W związku z rozważanymi zmianami przeprowadzono analizę wpływu na budżet płatnika publicznego w horyzoncie dwuletnim w perspektywie płatnika publicznego. Przyjęto, że analiza zostanie przeprowadzona dla dwóch scenariuszy:

- istniejący, w którym ewerolimus pozostaje w programach lekowych B.10 oraz B.53 na aktualnych zasadach finansowania;
- nowy, w którym ewerolimus zostaje przeniesiony do katalogu chemioterapii, a w programach nie zająd żadne dodatkowe zmiany.

Dla każdego ze scenariuszy określono wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny na podstawie liczebności populacji. Warianty określono korzystając z danych zgromadzonych w toku prac analitycznych, kierowano się oceną analityków Agencji.

6.1. Założenia

6.1.1. Populacja

6.1.1.1. Rak nerkowokomórkowy

Ocena zmian wielkości populacji została przeprowadzona przede wszystkim w oparciu o analizę treści zapisów proponowanych załączników w odniesieniu do aktualnego brzmienia treści programu lekowego B.10. Z analizy materiału wynika, że załączone propozycje kształtu ocenianych wskazań, rozumianych jako załączniki do niniejszego zlecenia zakładają wykorzystanie ewerolimusu po uprzednim niepowodzeniu immunoterapii, co w tym przypadku przekłada się na zastosowanie leków z grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego lub terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Wskazana pozycja ewerolimusu w ścieżce pacjenta z rakiem nerki jest więc jednoznaczna z zastosowaniem leczenia, które aktualnie jest dostępne wyłącznie w programie lekowym B.10. Odejście od szczegółowych zapisów programu na rzecz propozycji wynikającej z załączników jest pewnym złagodzeniem kryteriów włączenia. U przyszłych pacjentów korzystających z chemioterapii nie będzie wymagane spełnienie właściwego stanu sprawności wg skali Karnofsky'ego, określonego aktualnie na 80-100, wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych, nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego, prawidłowe stężenie glukozy we krwi. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, żeby do leczenia ewerolimusem w ramach chemioterapii kwalifikowano pacjentów niewyrównanych lub niestabilnych ogólnoustrojowo, do czego w rezultacie sprowadza się definicja ujęta w zapisach programu lekowego. Ponadto warunki opisane w kryteriach są zgodne z zapisami ChPL. Wśród argumentów potencjalnie stojących za ewentualnym zwiększeniem populacji można dopatrywać sytuacji, w której dostępność ośrodka prowadzącego chemioterapię z wykorzystaniem ewerolimusu będzie bardziej dostępny dla pacjenta w porównaniu do ośrodków aktualnie prowadzących program B.10.

Mając na uwadze powyższą argumentację należy jednak wskazać, że w przypadku leczenia raka nerki ewerolimus nie jest opcją preferowaną. W porównaniu do lat ubiegłych udział ewerolimusu, jak również liczba pacjentów stosujących tą technologię konsekwentnie malała. W związku z czym w analizie przyjęto, że **zmiana kategorii dostępności refundacyjnej będzie miała neutralny wpływ**, na zasadzie zmiany administracyjnej. Zważywszy na liczbę pacjentów nowokwalifikowanych w ostatnich latach możliwy jest nieznaczny przyrost liczebności populacji leczonej ewerolimusem ogółem

Dla populacji nowokwalifikowanej do ewerolimusu jak i aktywnie leczonej w danym roku przeprowadzono prognozy. Taki podział populacji związany jest z modelowaniem krzywej wejścia pacjentów oraz rozłożenia średniego kosztu rocznego w tych kategoriach. Przyjęto, że model analizy będzie obejmować lata 2023-2024. Dla nowej populacji przyjęto arbitralne założenia, wariant prawdopodobny określono na podstawie identycznej liczby nowych pacjentów jak w prognozie roku 2022 oraz liczby nowych włączeń dla roku 2020. Wariant minimalny przyjęto jako dalszy spadek populacji, z kolei maksymalny zawiera nieznaczny wzrost populacji pacjentów korzystających z ewerolimusu.

Tabela 10. Populacja pacjentów z rakiem nerki uwzględniona w AWB

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I rok AWB 2023			II rok AWB 2024		
									min	śr.	max	min	śr.	max
nowi	301	281	246	90	17	12	2	10	7	10	12	5	12	17
leczeni	197	179	159	170	84	45	30	32	38	37	37	39	40	41
suma	498	460	405	260	101	57	32	42	45	47	49	44	52	58

kursywą oznaczono wartości przybliżone (ekstrapolowane)

6.1.1.2. Rak trzustki

Ocena zmian wielkości populacji została przeprowadzona po szczegółowej weryfikacji zapisów proponowanego załącznika w odniesieniu do aktualnego brzmienia treści programu lekowego B.53. Propozycja załącznika zakłada wykorzystanie ewerolimusu w wyselekcjonowanej populacji pacjentów, zasadniczo odpowiadającej aktualnie funkcjonującym zapisom ujętym w kryteriach kwalifikacji do leczenia w programie. Wskazana pozycja ewerolimusu w ścieżce pacjenta z rakiem trzustki w pełni oddaje zapisy ujęte w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego B.53. Rozważono jednak, że odejście od szczegółowych zapisów programu na rzecz propozycji wynikającej z załączników jest pewnym złagodzeniem kryteriów. U przyszłych pacjentów korzystających z chemioterapii nie będzie wymagane spełnienie określonych zakresów parametrów właściwych dla odpowiedniej czynności szpiku kostnego i układu krzepnięcia krwi, wymagań dotyczących właściwej kontroli gospodarki węglowodanowej i lipidowej, stanu sprawności oraz możliwości określenia wymiarów zmian chorobowych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, żeby do leczenia ewerolimusem w ramach chemioterapii kwalifikowano pacjentów niewyrównanych lub niestabilnych ogólnoustrojowo, do czego w rezultacie sprowadza się definicja ujęta w zapisach programu lekowego. Ponadto warunki opisane w kryteriach są zgodne z zapisami ChPL.

Mając na uwadze powyższą argumentację należy również wskazać, że w przypadku leczenia raka trzustki ewerolimus jest opcją o stabilnej pozycji. W porównaniu do lat ubiegłych udział ewerolimusu, jak również liczba pacjentów stosujących tą technologię nie zmieniały się znacząco. W związku z czym w analizie przyjęto konserwatywnie, że **zmiana kategorii dostępności refundacyjnej będzie miała neutralny wpływ**, na zasadzie zmiany administracyjnej. Zważywszy na liczbę pacjentów nowokwalifikowanych w ostatnich latach możliwy jest spadek liczebności populacji leczonej ewerolimusem ogółem.

Mając na uwadze powyższe przeprowadzono prognozy dla populacji nowokwalifikowanej do ewerolimusu jak i aktywnie leczonej w danym roku analizy wpływu na budżet. Taki podział populacji związany jest z modelowaniem krzywej wejścia pacjentów oraz rozłożenia średniego kosztu rocznego w tych kategoriach. Przyjęto, że model analizy będzie obejmował lata 2023-2024.

Tabela 11. Populacja pacjentów z rakiem trzustki uwzględniona w AWB

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I rok AWB 2023			II rok AWB 2024		
									min	śr.	max	min	śr.	max
nowi	23	18	33	25	36	18	24	30	21	32	43	18	26	37
leczeni	20	25	31	42	46	50	40	24	32	28	25	32	30	27
suma	43	43	64	67	82	68	64	54	53	60	68	50	56	64

kursywą oznaczono wartości przybliżone (ekstrapolowane)

6.1.2. Koszty

Koszty przyjęto zgodnie z wynikami rzeczywistej wielkości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wynikami przedstawionymi jako aktualny status finansowania. W tabeli podsumowano średni roczny koszt generowany przez populację aktualnie leczoną w ramach programów lekowych. Pod uwagę brano wyłącznie dane za rok 2021 ze względu na fakt dynamicznie zmieniających się cen produktów jednostkowych. Koszty diagnostyki oraz koszty podania przyjęto jako wartość uśredniona dla okresu realizacji najbardziej przybliżonego do pełnego roku sprawozdawczego – początek w miesiącu styczeń lub luty, koniec w miesiącu listopad lub grudzień – ze względu na możliwe różnice w dawkowaniu.

W związku z analizą obejmującą nowokwalifikowanych pacjentów uwzględniając maksymalny liniowy trend kwalifikacji w ciągu pierwszego roku od wydania pozytywnej decyzji MZ można osiągnąć 54,17% maksymalnego kosztu rocznego generowanego przez populację leczonych uprzednio. Koszty diagnostyki i podania w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu produktów jednostkowych na podstawie próbki analizy wycinka komunikatu SWIAD dla pacjentów korzystających substancji finansowanych w katalogu C (próba stu tysięcy różnych wizyt). Diagnostykę przyjęto na poziomie 373,76 zł raz na trzy miesiące jako produkt jednostkowy o nazwie okresowa ocena skuteczności chemioterapii. Podanie przyjęto na poziomie 264,82 zł również raz na trzy miesiące, na podstawie produktu jednostkowego określonego jako kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii.

Tabela 12. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty

scenariusz	program	uśredniony koszt roczny na pacjenta	diagnostyka	koszty podania	wielkość próby do analizy kosztów
istniejący	B.10	38 285,17 zł	3 453,02 zł	1 785,21 zł	17
	B.53	35 086,87 zł	1 985,56 zł	1 876,89 zł	21
nowy	B.10 – nowi	20 739,08 zł	809,86 zł	573,81 zł	-
	B.10 – leczeni	38 285,17 zł	1 495,04 zł	1 059,28 zł	-
	B.53 – nowi	19 006,56 zł	809,86 zł	573,81 zł	-
	B.53 – leczeni	35 086,87 zł	1 495,04 zł	1 059,28 zł	-

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 13. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

scenariusz	populacja	status	I rok AWB			II rok AWB		
			min	prawd.	max	min	prawd.	max
istniejący	B.10	suma	45	47	49	44	52	58
		leczeni	38	37	37	39	40	41
		nowowłączeni	7	10	12	5	12	17
	B.53	suma	53	60	68	50	56	64
		leczeni	32	28	25	32	30	27
		nowowłączeni	21	32	43	18	26	37
nowy	B.10	suma	45	47	49	44	52	58
		leczeni	38	37	37	39	40	41
		nowowłączeni	7	10	12	5	12	17
	B.53	suma	53	60	68	50	56	64
		leczeni	32	28	25	32	30	27
		nowowłączeni	21	32	43	18	26	37
wynik inkrementalny	B.10	suma	0	0	0	0	0	0
	B.53	suma	0	0	0	0	0	0

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

wariant	B.10		B.53		łącznie	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
scenariusz istniejący						
minimalny	1 818 926	1 815 296	1 689 454	1 626 157	3 508 380	3 441 453
prawdopodobny	1 846 132	2 023 856	1 765 744	1 717 050	3 611 876	3 740 905
maksymalny	1 893 285	2 185 262	1 880 983	1 832 289	3 774 269	4 017 551
scenariusz nowy						
minimalny	1 609 696	1 603 735	1 550 975	1 489 804	3 160 670	3 093 539
prawdopodobny	1 637 779	1 796 880	1 634 920	1 582 752	3 272 699	3 379 632
maksymalny	1 682 024	1 945 779	1 753 952	1 701 784	3 435 976	3 647 563
wynik inkrementalny						
minimalny	-209 230	-211 560	-138 479	-136 353	-347 709	-347 914
prawdopodobny	-208 353	-226 976	-130 824	-134 298	-339 178	-361 273
maksymalny	-211 261	-239 483	-127 032	-130 505	-338 293	-369 988

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wpływu na budżet wykazała, że przeniesienie produktów zawierających ewerolimus z programów lekowych do katalogu chemioterapii, może przyczynić się do **oszczędności** płatnika publicznego, które będą zwiększać się w kolejnych latach. Oszczędności oszacowano na **około dziesięć procent** zarówno w pierwszym jak i kolejnym roku obowiązywania decyzji.

7. Źródła

PTOK 2022

Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja.

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_1_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_nerkowokomorkowym_20220527.pdf, data odczytu: 02.03.2023 r.

ESMO 2020

Pavel M, Öberg K, Falconi M et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(7):844-60.

<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/endocrine-and-neuroendocrine-cancers/gastroenteropancreatic-neuroendocrine-neoplasms>, data odczytu: 02.03.2023 r.