



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.50.2020.LAn

**Protokół nr 48/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 23 listopada 2020 roku
w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:13.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (wymagane kworum 7 osób):

1. Anna Gręziak
2. Dariusz Jarnutowski
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Adam Maciejczyk
5. Michał Myśliwiec
6. Rafał Niżankowski
7. Jakub Pawlikowski
8. Piotr Szymański
9. Janusz Szyndler
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Idelvion (albutrepenonacogum alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.
3. Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: nowotwory urologiczne – nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiazdziak anaplastyczny) (ICD-10: C71).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib) we wskazaniach:
 - 1) ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) - leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny;



- 2) ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0)
- leczenie pomostowe do allotransplantacji (trzeci nawrót choroby po dwóch liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii);
- 3) ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0)
- leczenie pomostowe do allotransplantacji.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego produktu leczniczego Xiaflex (Xiapex), Collagenase clostridium histolyticum we wskazaniu: choroba Peyroniego.
8. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.
9. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.
10. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację o leku Idelvion (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. hemofilii A i B u dzieci, a propozycję stanowiska Anetta Undas.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji wyjaśnił założenia koncepcji dot. organizacji kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworze złośliwym nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej.

Rada przeprowadziła dyskusję, w której głos zabrali: Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Rafał Niżankowski, Piotr Szymański, Adam Maciejczyk, a propozycję opinii przedstawił Adam Maciejczyk.

Po doprecyzowaniu treści opinii, w czym uczestniczyli: Adam Maciejczyk, Michał Myśliwiec, Piotr Szymański, Rafał Niżankowski, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Avastin (RDTL) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu, a propozycję opinii przedstawiła Anna Gręziak.

Głos w dyskusji zabrali: Anetta Undas, Anna Gręziak i Michał Myśliwiec, a Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Xospata (RDTL) w 3 wskazaniach dot. ostrej białaczki szpikowej (leczenie pomostowe do allotransplantacji).

1) i 2) Propozycję opinii dla wskazań: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) - leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny i ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) - leczenie pomostowe do allotransplantacji (trzeci nawrót choroby po dwóch liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii) przedstawił Dariusz Jarnutowski.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowania, w wyniku których:

- 1) Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).
- 2) Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 5 do protokołu).
- 3) Propozycję opinii dla wskazania ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) - leczenie pomostowe do allotransplantacji przedstawił Michał Myśliwiec.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 6 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował dane o leku Keytruda (RDTL) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej, a propozycję opinii przedstawił Piotr Szymański.

Po doprecyzowaniu treści opinii, w czym udział brali Michał Myśliwiec i Piotr Szymański, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 7. Analityk Agencji omówił kwestie dot. leku Xiaflex/Xiapex (import docelowy) we wskazaniu: choroba Peyroniego. Głos zabrali Piotr Szymański i Barbara Jaworska-Łuczak, po czym propozycję stanowiska przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W dalszej dyskusji Rady uczestniczyli Michał Myśliwiec, Barbara Jaworska-Łuczak, Piotr Szymański, Jakub Pawlikowski i Anna Gręziak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za” (10 osób obecnych; Rafał Niżankowski nie brał udziału w głosowaniu, z uwagi na chwilową nieobecność na posiedzeniu) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 8 do protokołu).

Ad 8. Analityk Agencji przedstawił zmiany proponowane w programie lekowym dot. reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a propozycję opinii przedstawił Janusz Szyndler.

Wobec braku głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 9 do protokołu).

Ad 9. Analityk Agencji zaprezentował zmiany proponowane w programie lekowym dot. ZZSK, a propozycję opinii przedstawił Jakub Pawlikowski.

W doprecyzowywaniu treści opinii udział brali: Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski, Janusz Szyndler i Rafał Niżankowski, po czym Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 10 do protokołu).

Rafał Niżankowski zawnioskował o zwołanie w grudniu br. 3 posiedzeń Rady w pełnym składzie, w celu oceny zlecenia w sprawie efektywności u świadczeniobiorców w wieku powyżej 75. roku życia produktów leczniczych z określonych grup limitowych. Rada jednogłośnie, w drodze uchwały, zatwierdziła ww. wniosek.

Ad 10. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 15:10.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 84/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku
w sprawie oceny leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach
programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią
A i B (ICD-10 D 66, D67)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 250 j.m., EAN: 5909991326166;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 500 j.m., EAN: 5909991326173;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 2000 j.m., EAN: 5909991326197;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 1000 j.m., EAN: 5909991326180*

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 250 j.m., EAN: 5909991326166;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 500 j.m., EAN: 5909991326173;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 2000 j.m., EAN: 5909991326197;*
- *Idelvion, albutrepenonakog alfa, 1000 j.m., EAN: 5909991326180*

w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)”, w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla preparatów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Hemofilia B jest rzadką wrodzoną osoczną skazą krwotoczną, polegającą na braku lub niedoborze czynnika krzepnięcia krwi IX (FIX). Choroba jest dziedziczona w sposób recesywny, sprzężony z płcią. Ciężka postać hemofilii B,



podobnie jak hemofilii A, wiąże się z dużym ryzykiem samoistnych krwawień dostawowych, do mięśni i do innych narządów, pojawiających się po raz pierwszy najczęściej między 1 a 2 r.ż., a zapobieganie poważnym krwawieniom samoistnym i pourazowym oraz ich konsekwencjom, w tym artropatii hemofiliowej, prowadzącej do inwalidztwa, osiąga się dzięki profilaktyce krwawień za pomocą podawania dożylnego FIX, w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Według dostępnych danych, liczba chorych na hemofilię B w Polsce wynosi około 400, w tym ok. 60 dzieci. W 2019 roku 33 polskich chorych poniżej 18 r.ż. otrzymywało profilaktycznie FIX osoczopochodny, a 28 chorych otrzymuje rekombinowany FIX.

Albutrepenonakog alfa (Idelvion) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX (rIX-FP), który jest połączony z albuminą, co wydłuża okres półtrwania czynnika IX we krwi i tym samym odstępów między wstrzyknięciami. Lek dotąd nie był oceniany przez AOTMiT.

Wytyczne PTHiT z 2016 roku w leczeniu profilaktycznym hemofilii B rekomendują wykorzystanie rekombinowanych koncentratów FIX (sugerowana opcja terapeutyczna) oraz koncentratów FIX z osocza ludzkiego. Wytyczne Brytyjskie (BSH, UKCDHO), jako postępowanie z wyboru w profilaktyce krwawień u noworodków i niemowląt, zalecają koncentraty rekombinowanego FIX. Wytyczne BSH z 2020 roku rekomendują, aby rekombinowane czynniki o przedłużonym działaniu były stosowane tylko wówczas, gdy przynoszą jednoznaczne korzyści, w porównaniu z preparatami o standardowym czasie działania (zalecenie 1C). Według wytycznych UKHDCO, pacjenci z hemofilią mogą odnieść dodatkowe korzyści z stosowania czynników o przedłużonym okresie półtrwania, a decyzja o ich wprowadzenia powinna być podejmowana indywidualnie, z zapewnieniem dodatkowego monitorowania. Przejście na te preparaty powinno być poprzedzone podaniem dawki testowej i ocenie farmakokinetyki. Wytyczne WFH z 2020 roku rekomendują wykorzystanie w profilaktyce koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia lub koncentratów czynników osoczopochodnych przed wystąpieniem krwawień dostawowych, najlepiej przed 3 r.ż., a czynniki o przedłużonym okresie półtrwania są wymieniane jako strategia, która może pozwolić nie tylko na ograniczenie ilości podań (typowo raz w tygodniu), ale także na osiągnięcie wyższego poziomu FIX we krwi przed kolejnym wstrzyknięciem, zatem do optymalizacji profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię. Wytyczne WFH stwierdzają, że nie ma obecnie danych wskazujących na wyższość określonego mechanizmu wydłużającego okres półtrwania czynników krzepnięcia.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym. Eksperti kliniczni oraz organizacje pacjentów popierają wprowadzenie nowego leku. Eksperti zwrócili uwagę na znaczenie rzadszego wstrzykiwania preparatów o przedłużonym okresie półtrwania u dzieci o trudnym dostępie do żył obwodowych oraz chorych

dłużej leczonych, u którym ten problem się pojawia, a także na poprawę jakości życia przy rzadszym podaniu leków.

Dowody naukowe

Przegląd piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa Idelvionu u chorych na hemofilię B pokazał 22 pierwotne badania oraz 3 przeglądy systematyczne.

Znaleziono jedno wieloośrodkowe badanie prospektywne PROLONG-9FP, bez grupy kontrolnej, oceniające skuteczność albutrepenonakogu alfa, przeprowadzone u 27 chorych poniżej 18 r.ż. z ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią B (dzieci w wieku 0-11 lat). Badana grupa otrzymywała co tydzień profilaktykę rIX-FP w dawce 35-50 IU/kg, w zależności od decyzji lekarza. Zaobserwowana średnia częstość wszystkich krwawień w ciągu roku w czasie profilaktyki rIX-FP wyniosła 3,69 (95% CI: 2,65-5,13); częstość krwawień spontanicznych, 0,56 (95% CI 0,32-1,00), a częstość krwawień dostawowych, 1,44 (95% CI 0,89-2,33). W próbie PROLONG-9FP, prawdopodobieństwo powodzenia leczenia dla rIX-FP wyniosło 97,2% (95% CI: 92,0%; 99,0%). Dla rIX-FP 75% epizodów wykazywało odpowiedź bardzo dobrą oraz 21,2 % epizodów odpowiedź dobrą. Odpowiedź umiarkowana wystąpiła w jednym epizodzie (1%), a odpowiedzi słabej (lub jej braku) nie odnotowano w żadnym epizodzie. 2,9% odpowiedzi nie zaklasyfikowano. Odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 z 27 chorych, w większości łagodne, takie jak obrzęk, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, swędząca wysypka, ból głowy, pokrzywkę, obniżone ciśnienie krwi, senność, nudności i wymioty, niepokój, przyspieszone tętno, ucisk w klatce piersiowej oraz świszczący oddech. W badaniu nie stwierdzono ani jednego przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub z innych przyczyn. Nie odnotowano zdarzeń o podłożu zakrzepowo-zatorowym, anafilaktycznym lub zdarzeń zagrażających życiu. U pacjentów otrzymujących rIX-FP nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących aktywność FIX

Badania PROLONG-9FPa, PROLONG-9FPb, PROLONG-9FP0, PROLONG-9FPc oraz badanie Oldenburg 2019 oceniały albutrepenonakog alfa u dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych. W pracy Kenet 2020 przedstawiono długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rIX-FP u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyodrębnionych z tej próby (faza wydłużona badania PROLONG-9FP).

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących Idelvion z produktami BeneFIX, Rixubis oraz Alprolix.

Retrospektywne badanie kohortowe (Rampotas 2020) porównywało bezpośrednio niższe dawki czynników o przedłużonym działaniu: Idelvion (n=7) oraz Alprolix (n=13) u chorych pediatrycznych i dorosłych. W grupie leczonej

lekiem Idelvion mediana częstości krwawień w ciągu roku wyniosła 2 (IQR 1- 6), w porównaniu do 4 (IQR 1-5) w grupie pacjentów leczonych lekiem Alprolix.

IQWiG w 2016 r. zarekomendował refundację produktów Idelvion na podstawie procedury oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich. HAS w 2016 r. wydał także pozytywną rekomendację dla Idelvionu w ramach wskazania rejestracyjnego.

Idelvion jest refundowany w 100% w 8 krajach europejskich, takich jak Niemcy, Dania, Holandia, Grecja, Wielka Brytania, Włochy. W państwach o PKB podobnym do Polski lek nie jest dopuszczony do obrotu lub jest nierefundowany według danych z października 2020 roku.

Problem ekonomiczny

Analiza przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, uwzględniała jako komparatory dla wnioskowanej interwencji (albutrepenonakogu alfa, Idelvion) rekombinowane FIX: BeneFIX (nonakog alfa) i Rixubis (nonakog gamma); oraz rekombinowany FIX o przedłużonym działaniu - Alprolix (eftrenonakog alfa), którego substancją czynną jest białko fuzyjne z fragmentem Fc immunoglobuliny. Są one refundowane w Polsce w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

w której podstawę limitu wyznacza preparat Rixubis (nonakog gamma) 3000 j.m.

W przeprowadzonej analizie,

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że w perspektywie NFZ,

Nie uwzględniono kosztu indukcji tolerancji immunologicznej (w razie wystąpienia takiego powikłania), rzadko raportowanego u chorych leczonych rekombinowanym FIX.

Główne argumenty decyzji

Idelvion jest lekiem, którego stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem częstości wstrzyknień i dobrą skutecznością, w odniesieniu do redukcji liczby krwawień, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa u chorych na hemofilię B. Wytyczne kliniczne wskazują, że ten lek, podobnie jak zarejestrowany w Polsce Alprolix, może być stosowany w indywidualnych przypadkach, przy odpowiednim monitorowaniu. Dostępne dane kliniczne nie pozwalają wykazać wyższej skuteczności leku Idelvion, w porównaniu z innymi preparatami rekombinowanego FIX, w tym leku Alprolix. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie leku Idelvion



Uwaga Rady

Ponieważ obecnie dzieci chore na hemofilię B, tak jak dorośli, są leczeni tylko rFIX o standardowym czasie działania, Rada sugeruje, aby wszystkie leki, będące rFIX o przedłużonym działaniu (Alprolix), stanowiły jedną grupę limitową.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4331.3.2020 „Wnioski o objęcie refundacją leków Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego: »Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)«”, data ukończenia 12.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy CSL Behring GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CSL Behring GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 313/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: nowotwory urologiczne – nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64)

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie koncepcję kompleksowej opieki onkologicznej – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego nerki, pod warunkiem:

- *połączenia jej z modelem kompleksowej opieki uroonkologicznej, obejmującej pacjentów z innymi nowotworami urologicznymi (przede wszystkim z rakiem prostaty, pęcherza moczowego oraz dodatkowo z rakiem górnych dróg moczowych i miedniczki nerkowej);*
- *wprowadzenia obowiązku monitorowania efektywności klinicznej i finansowej opisanego rozwiązania;*
- *uwzględnienia założeń Krajowej Sieci Onkologicznej w procesie tworzenia unitów uroonkologicznych;*
- *ujednoczenia systemu płatności na poszczególnych etapach świadczeń.*

Uzasadnienie

Cel opracowania analitycznego

Niniejsze opracowanie stanowi kontynuację realizacji prac nad zleceniem Ministra Zdrowia, dotyczącym opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych kompleksowej opieki onkologicznej w zakresie nowotworów narządowych, tj.: raka piersi, raka płuca, raka jelita grubego, raka prostaty, ginekologii onkologicznej oraz nowotworów urologicznych. Wskazano, iż podjęte działania mają służyć:

- *modelu ośrodka koordynującego, uwzględniając warunki organizacyjne dla wyspecjalizowanych jednostek typu „centra narządowe”;*
- *warunków realizacji dla świadczeń diagnostycznych, terapeutycznych i monitorowania;*
- *zestawu mierników oceny diagnostyki i leczenia.*



Niniejsza opinia dotyczy opracowania kompleksowej opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem nerki i obejmuje zaprojektowanie modelu organizacji diagnostyki i leczenia.

Problem zdrowotny

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2017 roku zachorowania na raka nerki stanowiły 3,2% zachorowań na nowotwory złośliwe. Odnotowano 5232 nowych zachorowań i 2464 zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym nerki. W 2017 roku 96% zachorowań wystąpiło po 39 roku życia, a ich największa liczba pojawiła się dla grupy wiekowej 65-69 zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

Szacunkowe standaryzowane współczynniki śmiertelności plasują Polskę na 10 miejscu u kobiet oraz na 8 miejscu u mężczyzn wśród krajów europejskich i są podobne do standaryzowanych współczynników dla Niemiec oraz Węgier.

Rak nerki określa liczną grupę nowotworów, wśród których rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. Renal cell carcinoma) stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. Etiologia raka nerkowokomórkowego nie jest znana. Rolę odgrywają takie czynniki jak palenie papierosów, narażenie zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, kadm, azbest, trichloroetylen i perchloroetylen), otyłość z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie dużej ilości popularnych leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie miednicy oraz zaburzenia genetyczne.

Rak nerki we wczesnych stadiach nie powoduje objawów. Obecnie ponad 50% przypadków choroby udaje się wykryć przypadkowo, podczas badań obrazowych wykonanych z powodu niespecyficzných objawów towarzyszących chorobie.

Na rokowanie u chorych na RNK mają wpływ następujące czynniki:

- *anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);*
- *histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);*
- *kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);*
- *molekularne*

Rekomendacje i zalecenia postępowania

W celu przeprowadzenia porównania dostępnych świadczeń gwarantowanych dla raka nerki w Polsce z obecnymi zaleceniami leczenia międzynarodowego w zakresie raka nerki, została przeprowadzona analiza wytycznych międzynarodowych. Jakość wyszukanych wytycznych została oceniona za pomocą narzędzia oceny AGREE II w zakresie poprawności metodyki

opracowania poszczególnych dokumentów, wg Domeny 3. W opracowaniu zostało uwzględnione 5 dokumenty międzynarodowych towarzystw: ASCO, AUA, EAU, ESMO, NCCN oraz wytyczne polskie: PTOK.

Postępowanie z pacjentem

Profilaktyka

Nie rekomenduje się swoistych programów profilaktycznych dla raka nerki. Rutynowe testy przesiewowe, które mają na celu wykrycie wczesnego raka nerki, nie są zalecane w żadnym opracowaniu wytycznych, wykorzystanym przy niniejszym raporcie.

Diagnostyka

Wytyczne rekomendują użycie wielofazowej TK z kontrastem brzucha i klatki piersiowej do zdiagnozowania i klasyfikacji guzów nerek. Scyntygrafia i PET nie są rekomendowane jako standardowe narzędzie stosowane do diagnozowania raka nerki, oceny jego stopnia zaawansowania lub śledzenia objawów nawrotu. Biopsja nerki jest zasadna, jeśli może dostarczyć informacji istotnych diagnostycznie i prognostycznie. Przede wszystkim powinna być wykonana w przypadkach, kiedy rodzaj postępowania terapeutycznego jest ściśle uzależniony od wyniku mikroskopowej oceny materiału.

Wytyczne wskazują, że w celu uzyskania wyniku badania histologicznego litego guza nerki preferowana jest technika biopsji rdzeniowej (gruboigłowej), cechująca się dużą czułością i swoistością i jest szczególnie zalecana przed leczeniem ablacyjnym, a także u chorych z chorobą przerzutową przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Obecne kody NFZ nie rozróżniają rodzajów procedur przezskórnej biopsji nerki.

Leczenie

Standardowym postępowaniem w leczeniu raka nerki jest leczenie chirurgiczne w tym nefrektomia radykalna. Guzy nerki o średnicy < 4 cm, operowane są metodami oszczędzającymi miąższ nerkowy (NSS). Głównym celem leczenia chirurgicznego oszczędzającego jest całkowite wycięcie guza przy zachowanej czynności nerki. U chorych znacznie obciążonych lub z krótkim przewidywanym okresem przeżycia, niekwalifikujących się do NSS, zastosowanie mają takie małoinwazyjne techniki jak ablacja falami o częstotliwości radiowej, krioablacja, termoablacja mikrofalowa, ablacja zogniskowaną wiązką.

Analizowane wytyczne kliniczne wskazują na użycie teleradioterapii jako opcji leczenia przerzutów lub jako metodę leczenia zmniejszającą ból.

Leczenie ogólnoustrojowe przeprowadzane jest w zaawansowanym (Stopień IV) i/lub nawracającym raku nerkowokomórkowym. Obejmuje ono immunoterapię, terapię celowaną oraz chemioterapię.

Chemioterapia w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym jest ogólnie nieskuteczna, jednakże może być stosowana u niektórych (rzadkich) pacjentów. Wyjątkiem jest rak z cewek (kanalików) zbiorczych, rak rdzeniasty lub rak sarkomatoidalny.

W wyniku przeprowadzonej analizy wytycznych zidentyfikowano kombinacje leków, które są zalecane jako standard leczenia lub opcja w leczeniu raka jasnokomórkowego, a nie są refundowane w Polsce: aksytynib + pembrolizumab, ipilimumab + niwolumab oraz jako aksytynib + awelumab.

Leczenie odroczone

Aktywny nadzór (ang. active surveillance, AS) polega na aktywnym monitorowaniu przebiegu choroby w oczekiwaniu na terapię leczniczą w przypadku postępu nowotworu. Według wytycznych AS można zastosować u pacjentów z bardzo małymi guzami stopnia I (mniejszymi niż 2 cm), które nie dały przerzutów oraz u pacjentów starszych lub tych, którzy mają inne schorzenia zwiększające ryzyko poważnych skutków ubocznych i powikłań.

Monitorowanie po leczeniu

Monitorowanie pacjenta po zakończonym leczeniu onkologicznym jest elementem całościowej opieki nad chorymi na nowotwory. Celem monitorowania jest wykrycie nawrotu bądź wtórnego nowotworu w stadium umożliwiającym podjęcie ponownego, potencjalnie skutecznego leczenia.

Monitorowanie po leczeniu raka nerki opiera się na badaniach obrazowych oraz wywiadu, który powinien uwzględniać potencjalne objawy sugerujące nawrót choroby, późne powikłania po leczeniu oraz aspekty psychologiczne.

Kierunki zmian w zakresie technologii medycznych w raku nerki

W wyniku przeprowadzonej analizy wytycznych klinicznych, weryfikacji świadczeń/procedur medycznych uwzględnionych w wykazach świadczeń gwarantowanych w zakresach: POZ, AOS, LSZ, w aspekcie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego raka nerki oraz konsultacji z ekspertami, zidentyfikowano następujące obszary mogące stanowić zakres dalszych prac:

- w zakresie produktów rozliczeniowych odpowiadających etapom leczenia (na podstawie ścieżek pacjenta) dla „Kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem nerki”:
 1. Moduł diagnostyka, realizowany w AOS lub LSZ.
 2. Moduł leczeniem, realizowany w LSZ.
 3. Moduł aktywny nadzór, realizowany w AOS oraz POZ.

4. *Moduł monitorowanie po leczeniu chirurgicznym/ ablacyjnym, realizowany w AOS oraz POZ.*
- *w zakresie procedur diagnostycznych:*
 1. *Wydzielenie procedury diagnostycznej „Przezskórna gruboigłowa biopsja nerki”.*
 2. *Stworzenie procedury „USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej z użyciem kontrastu (CEUS)”.*
 3. *Usunięcie z wykazu procedury diagnostycznej: nefrotomografia – inne.*
 - *w zakresie procedur terapeutycznych:*
 1. *Wydzielenie procedury „Wycięcie częściowe nerki laparoskopowo z powodu guza” (wydzielenie kodu).*
 2. *Odroczenie stworzenia procedury „Częściowa nefrektomia wykonywana z asystą robota” na termin późniejszy.*
 3. *Wydzielenie procedury „Ablacja falami o częstotliwości radiowej zmiany nerki przez lumbotomię”.*
 4. *Rozważenie stworzenia procedury „Krioablacja zmiany nerki przez lumbotomię”.*
 5. *Rozważenie wydzielenia procedury „Ablacja falami o częstotliwości radiowej zmiany nerki przezskórna” (wydzielenie kodu).*
 6. *Rozważenie stworzenia procedury „Krioablacja zmiany nerki przezskórna”.*
 7. *Rozważenie wydzielenia procedury „Ablacja falami o częstotliwości radiowej zmiany nerki laparoskopowa”.*
 8. *Rozważenie kwalifikacji procedury „Krioablacja zmiany nerki laparoskopowa” (kwalifikacja świadczenia).*

Kierunki optymalizacji modelu opieki koordynowanej nad pacjentami z rakiem nerki

Rozwiązania międzynarodowe

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd niesystematyczny rozwiązań międzynarodowych w obszarze organizacji opieki onkologicznej z zakresu nowotworu złośliwego nerki. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty oraz informacje, na podstawie których opisano organizację opieki onkologicznej w powyżej wymienionych krajach: rozwiązania organizacyjne, skrining, ścieżkę pacjenta, skład zespołu multidyscyplinarnego oraz ramy czasowe dla procesu diagnostyczno-terapeutycznego.

Dodatkowo, w ramach odrębnego wyszukiwania niesystematycznego, odnaleziono wskaźniki jakości leczenia nowotworu złośliwego nerki, stosowane w Szwecji, Danii, Wielkiej Brytanii i Niemczech.

Ścieżki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

W celu zdefiniowania procedur medycznych stosowanych w diagnostyce oraz leczeniu nowotworu złośliwego nerki z uwzględnieniem poziomów systemu, na których są one realizowane (POZ, AOS, LSZ), a także wychwycenia punktów decyzyjnych oraz zaproponowania zmian w tym zakresie, opracowano ścieżki postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na podstawie odnalezionych rekomendacji krajowych i zagranicznych. Opracowane ścieżki zostały skonsultowane z Ekspertami dziedzinowymi. Projekt obejmuje następujące ścieżki postępowania:

- *diagnostyka w kierunku raka nerki;*
- *w zakresie leczenia:*
 - *Bosniak III / IV;*
 - *guz nerki: stopień I;*
 - *guz nerki: stopień II;*
 - *rak nerki: stopień III;*
 - *rak nerki: stopień IV – M0;*
 - *rak nerki: stopień IV – M1;*
 - *rak nerki: wznowa / progresja;*
- *w zakresie leczenia odroczonego:*
 - *guz nerki: aktywny nadzór;*
- *monitorowanie po leczeniu raka:*
 - *monitorowanie po ablacji;*
 - *monitorowanie po chirurgii.*

Struktura Centrów Raka Nerki

Tworzenie ośrodków specjalizujących się w leczeniu chorób nowotworowych konkretnego narządu jest odpowiedzią na potrzebę zwiększenia skuteczności w walce z chorobami nowotworowymi. Jak wynika z Koncepcji KSO, na osiągnięcie dobrych efektów leczenia nowotworów wpływa m. in. optymalizacja procesów leczniczych i diagnostycznych, obejmująca w szczególności specjalizację ośrodków, łączenie różnych metod leczenia oraz systematyczna ocena wyników leczenia na poziomie poszczególnych placówek. Centra narządowe powinny powstawać w oparciu o MPZO oraz o dane epidemiologiczne.

Główne założenia funkcjonowania centrów narządowych obejmują określenie wymagań jakościowych i organizacyjnych dla wybranych świadczeń gwarantowanych, określenie doświadczenia wymaganego do diagnozowania i leczenia zaawansowanych przypadków nowotworów (zdefiniowanego głównie

przez liczbę wykonanych badań i zabiegów operacyjnych), możliwość wykonania świadczeń o jak najwyższej jakości, blisko pacjenta, a także możliwość prospektywnego monitorowania wskaźników leczenia onkologicznego poprzez mierniki oceny prowadzenia diagnostyki i leczenia onkologicznego.

Przedstawiony w opracowaniu model kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentem z rakiem nerki opiera się na aktualnych rozwiązaniach z doszczegółowieniem sposobu koordynacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego między centrami kompetencji, a ośrodkami współpracującymi na niższych poziomach referencyjności. Moduły diagnostyczne, terapeutyczne i monitorowania opracowane zostały na bazie obowiązujących rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazów świadczeń gwarantowanych.

Stworzenie ośrodków koordynujących ma istotne znaczenie przy optymalizacji ścieżki chorego w systemie, standaryzacji i zarządzania procesem rozpoznawania i leczenia oraz planowania i monitorowania skuteczności zastosowanych interwencji u pacjentów.

Ośrodki te powinny podlegać okresowej weryfikacji na podstawie wystandaryzowanych wskaźników efektów leczenia. Rezultaty takiej oceny powinny być podstawą przy kontraktowaniu kolejnych świadczeń. W konsekwencji, z ośrodkami które nie osiągnęły zakładanych wyników, umowy na świadczenia w danym zakresie nie powinny być zawierane. Takie postępowanie doprowadziłoby do przepływu pacjentów oraz alokacji środków do wyspecjalizowanych jednostek.

Instytucje, które nie dysponują odpowiednim doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową powinny współpracować z ośrodkami kompetentnymi w sposób zapewniający – w razie konieczności – możliwość przekazania do nich pacjentów.

Model Centrów Raka Nerki (Kidney Cancer Units, KCU), odzwierciedla ideę niesienia maksymalnego poziomu specjalistycznej opieki w zakresie diagnozowania i leczenia, w tym leczenia z użyciem metod chirurgicznych, systemowych oraz radioterapii. W założeniu KCU nie będą tworzyły samodzielnych ośrodków. Będą one powstawać w obrębie już funkcjonujących podmiotów leczniczych, spełniających określone warunki. Ponadto mogą być one tworzone również w ramach krajowych oraz wojewódzkich ośrodków koordynujących. Funkcjonowanie unitu może działać na zasadzie zarządzania projektami. Wszystkie ośrodki posiadające status Centrum Raka Nerki muszą prowadzić program monitorowania bezpieczeństwa oraz skuteczności diagnostyki i leczenia pacjenta z RN. Weryfikacja oceny efektywności i interpretacja wyników kompleksowej opieki nad pacjentami ma na celu wystandaryzowanie ogólnego poziomu jakości udzielanych świadczeń oraz ciągłe doskonalenie poprzez wyszukiwanie błędów i ich korygowanie. Z KCU powinny współpracować również ośrodki uniwersyteckie (o ile sam unit nie

funkcjonowałyby w ramach takiego ośrodka), odpowiedzialne przede wszystkim za prowadzenie badań klinicznych.

Mapy potrzeb zdrowotnych dla onkologii wskazały, że zasadnym byłoby scentralizowanie chirurgii oraz zdecentralizowanie radio- i chemioterapii. W tym celu określono również wymagania dla Ośrodków satelitarnych leczenia raka nerki. Decentralizacja chemioterapii w oparciu o ośrodki satelitarne pozwoli na zwiększenie dostępności i liczby realizowanych procedur, przy jednoczesnym umiejscowieniu tej działalności bliżej miejsca zamieszkania chorych.

Funkcjonowanie takiej sieci ośrodków wymaga odmiennego systemu finansowania. Finansowanie pojedynczych świadczeń udzielanych pacjentom jest niewystarczające, gdyż nie uwzględnia wielu innych zadań niezbędnych do optymalnego funkcjonowania ośrodków, takich jak np. opracowywanie dokumentacji i informacji dla pacjentów, przygotowanie systemu IT, koordynacja, zarządzanie jakością.

Warunki szczegółowe realizacji świadczeń onkologicznych dla poszczególnych poziomów opieki

- moduł diagnostyka, realizowany w AOS lub LSZ. W module tym zaproponowano:
 - dodanie świadczenia „USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej z użyciem kontrastu (CEUS)”;
 - w LSZ wyszczególnienie kodu „Przezskórna gruboigłowa biopsja nerki”.
- moduł leczenie, realizowany w LSZ. W module tym zaproponowano:
 - rozróżnienie metod ablacji zmiany nerki: ablacje falami o częstotliwości radiowej i krioablację;
 - wyszczególnienie kodu „Wycięcie częściowe nerki laparoskopowo z powodu guza”.
- moduł aktywny nadzór, realizowany w AOS i POZ, który byłby realizowany przez pierwsze 3 lata w AOS, a następnie naprzemiennie w POZ i AOS. W module tym zaproponowano uwzględnienie:
 - w AOS procedury „USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej z użyciem kontrastu (CEUS)” (w przypadku kwalifikacji);
 - w POZ możliwość zlecenia realizacji świadczeń związanych z KT brzucha, KT klatki piersiowej, RM jamy brzusznej lub miednicy małej oraz badanie RM bez wzmocnienia kontrastowego i ze wzmocnieniem kontrastowym, a także uwzględnianie procedury „USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej z użyciem kontrastu (CEUS)” (w przypadku kwalifikacji).

- *moduł monitorowanie po leczeniu chirurgicznym/ ablacyjnym, realizowany w AOS i POZ, który byłby realizowany przez pierwsze 5 lat w AOS, a następnie naprzemiennie w POZ i AOS. W module tym zaproponowano uwzględnienie:*
 - *w AOS procedury „USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej z użyciem kontrastu (CEUS)” (w przypadku kwalifikacji);*
 - *w POZ możliwość zlecenia realizacji świadczeń związanych z KT brzucha, KT klatki piersiowej, RM jamy brzusznej lub miednicy małej oraz badanie RM bez wzmocnienia kontrastowego i ze wzmocnieniem kontrastowym, a także uwzględnianie procedury „USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej z użyciem kontrastu (CEUS)” (w przypadku kwalifikacji).*

Analiza wpływu organizacji koordynowanej opieki onkologicznej na budżet płatnika publicznego

Wprowadzenie modelu kompleksowej i koordynowanej opieki nad pacjentem z rakiem nerki opiera się na aktualnych rozwiązaniach z doszczegółowieniem sposobu koordynacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego między centrami kompetencji, a ośrodkami współpracującymi na niższych poziomach referencyjności. Moduły diagnostyczne, terapeutyczne i monitorowania opracowane zostały na bazie obowiązujących rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazów świadczeń gwarantowanych. Precyzyjne oszacowanie skutków finansowych oraz korzyści wynikających z zaproponowanych zmian możliwe będzie dopiero po wdrożeniu rozwiązań do systemu opieki zdrowotnej. Głównymi ograniczeniami dla oszacowanych kosztów są m.in.: brak informacji na temat grup ryzyka i stopnia zaawansowania choroby nowotworowej u pacjentów, nieuwzględnienie dodatkowych kosztów leczenia powikłań/skutków ubocznych poszczególnych metod terapii, brak informacji na jakim etapie znajdują się leczeni pacjenci, co wiąże się z brakiem możliwości oszacowania kosztów follow-up. Na ten moment trudno ocenić jaki wolumen świadczeń będzie realizowany przez centra kompetencji, a jaki przez ośrodki współpracujące, co w konsekwencji uniemożliwia zastosowanie współczynników korygujących przy szacowaniu przyszłych kosztów. Ponadto należy uwzględnić, że finansowanie pojedynczych świadczeń udzielanych pacjentom jest niewystarczające, gdyż nie uwzględnia wielu innych zadań niezbędnych do optymalnego funkcjonowania ośrodków, takich jak np. opracowywanie dokumentacji i informacji dla pacjentów, przygotowanie systemu IT, koordynacja, zarządzanie jakością. W związku z powyższym, przedstawione w opracowaniu koszty stanowią wartości orientacyjne.

Zachorowalność i zgony z powodu RN – prognoza do roku 2025:

Populacje	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba zachorowań wg danych KRN (C64)	5 629	5 721	5 814	5 906	5 998
Liczba pacjentów leczonych w ramach NFZ (C64, D41.0, D30.0)	69 242	72 554	75 867	79 179	82 492

Źródło: Opracowanie analityczne AOTMiT na podstawie danych z KRN i NFZ.

Oszacowanie całkowitych kosztów w zakresie diagnostyki i leczenia na lata 2021-2025:

	2021	2022	2023	2024	2025
Diagnostyka wstępna					
Koszt całkowity [zł]	1 019 273	1 036 008	1 052 743	1 069 478	1 086 213
Diagnostyka pogłębiona					
Koszt całkowity [zł]	381 828	388 097	394 367	400 636	406 905
Razem [zł]	1 401 101	1 424 106	1 447 110	1 470 114	1 493 118
Zabiegowe leczenie radykalne (JGP: L00, L05)					
Koszt całkowity [zł]	86 950 996	95 783 252	105 292 734	115 525 674	126 531 265
Chemioterapia					
Koszt całkowity [zł]	7 599 123	7 620 501	7 626 176	7 617 472	7 595 625
Program lekowy					
Koszt całkowity [zł]	158 119 862	161 054 712	163 704 394	166 082 778	168 203 168
Radioterapia					
Koszt całkowity [zł]	8 363 302	9 171 183	10 036 140	10 961 738	11 951 745
Razem [zł]	261 033 282	273 629 648	286 659 445	300 187 661	314 281 802

Źródło: Opracowanie analityczne AOTMiT na podstawie danych z NFZ.

Uwagi końcowe

Obecny system organizacji opieki zdrowotnej, w przypadku raka nerki w Polsce, jest oparty na indywidualnym, cząstkowym i fragmentarycznym płaceniu za wykonane procedury i świadczenia w ramach poszczególnych ośrodków. Taka organizacja procesu leczenia utrudnia pacjentowi poruszanie się po systemie, a świadczeniodawcom zaangażowanym w proces utrudnia wymianę informacji, planowanie całościowego procesu leczenia pacjenta, co wpływa na opóźnienia w realizacji świadczeń. Płatnik publiczny nie ma możliwości monitorowania jakości udzielanych świadczeń, zarządzania dostępnością, optymalizacją kosztów.

Zdaniem Rady, wprowadzony w 2015 roku system kontroli organizacyjnego procesu diagnostyki i leczenia nowotworów („szybka ścieżka” onkologiczna) nie spełnia powierzonej mu roli. Bardzo istotne jest wprowadzenie modyfikacji karty DiLO, która w obecnej formie ma niekorzystny wpływ na realizację opieki kompleksowej. Poważnym ograniczeniem jest brak specyficzności narządowej karty onkologicznej. Inaczej diagnozuje się i leczy raka jelita grubego, raka stercza, piersi, nerki, pęcherza itd. Inne są rygory czasowe, inne rygory zabiegów diagnostycznych, inna konieczność wykonywania biopsji narządowych, zabiegów

powtarzanych itp. System tego nie uwzględnia, co powoduje, iż wiele kart zakładanych jest niepotrzebnie lub wadliwie lub utrudnia zamiast ułatwiać codzienną pracę z pacjentem.

Kolejne wady stosowanej od 2015 karty onkologicznej wynikają z ograniczeń operacyjnych procesem jej zamykania - jeśli została nieprawidłowo założona np. w POZ, nie może być zamknięta przez ośrodek leczący. Ta sytuacja jest bardzo częsta i powoduje konieczność ponownej wizyty chorego w POZ celem zamknięcia karty i ponownego jej otworzenia w AOS lub POZ, co niepotrzebnie wydłuża proces i zwiększa obciążenie systemu.

Ważną wadą kart DiLO jest również wprowadzenie jedynie uproszczonego systemu nadzoru nad kompleksowością procesu, który nie spełnia swej roli. Aktualnie wymaga się w przebiegu „ścieżki pacjenta” przeprowadzenia jednego konsylium lekarskiego, po uzyskaniu wyniku histopatologicznego. Podczas gdy w wielu wypadkach, jak np. przy zaawansowanych guzach nerki, konsylium powinno odbyć się przed i po leczeniu operacyjnym. Problem ten dotyczy bardzo wielu innych nowotworów. Konieczny jest nadzór nad jakością oraz finansowaniem realizowanych świadczeń. Niezrozumiałe jest również to, że karta DiLO nie obejmuje swoim działaniem wznowy procesu nowotworowego. Wymienione mankamenty systemu DiLO jednoznacznie wskazują na pilną konieczność wprowadzenia w tym zakresie zmian.

Problemy związane z prowadzeniem diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentów z RN mogłyby zostać zniwelowane w przypadku realizacji systemu kompleksowego leczenia tego nowotworu, w ramach wysokospecjalistycznego ośrodka lub konsorcjum ośrodków (w ramach umowy konsorcyjnej) realizujących zadanie wspólnie. Potraktowanie terapii jako ciągu następujących po sobie zdarzeń medycznych, które łączą się tworząc całościową interwencję niezbędną do uzyskania efektu klinicznego, sprzyjać będzie procesom integracji i kompleksowemu zaopatrzeniu potrzeb pacjenta. W tym celu możliwe jest m.in. preferencyjne rozliczanie całej ścieżki postępowania, dopasowanej do potrzeb pacjenta. Kompleksowość umożliwia także monitorowanie jakości procesu, a jej ocena może być elementem motywacyjnym, sprzyjającym wyzwaniu mechanizmów samoorganizacji i wewnętrznych procesów poprawy jakości (np. czas wykonania procedur, skuteczność i bezpieczeństwo, satysfakcja pacjentów). Innym możliwym modelem finansowania jest wprowadzenie ryczałtu, którego wysokość uzależniona byłaby od liczby pacjentów objętych opieką. W celu zapewnienia opieki dostatecznie dużej liczbie osób, opieka powinna być wówczas sprawowana w ośrodku o poziomie co najmniej wojewódzkim, co sprzyjałoby racjonalizacji wydatków. Wdrożenie standaryzacji i efekt skali byłby źródłem poprawy jakości, a zastosowanie technik benchmarkingowych jako mechanizmu oceny umożliwiłoby poprawę opieki.

Aby osiągnąć poprawę jakości i skuteczności leczenia raka nerki w pierwszej kolejności należałoby uwzględnić ścieżki pacjenta wraz ze wskaźnikami jakości do monitorowania i oceny procesu leczenia, będących następnie podstawą do przeprowadzenie nowej taryfikacji świadczenia kompleksowego. Należałoby zwrócić uwagę, że wycena taryfy kompleksowego leczenia raka nerki powinna być większa niż całkowita suma cząstkowych płatności w pojedynczych procedurach. Takie podejście do taryfikacji byłoby bodźcem do podejmowania współpracy w ramach konsorcjum lub do tworzenia wysokospecjalistycznego ośrodka.

Z uwagi, że rak nerki jest tylko jednym z nowotworów, którym zajmuje się urologia, należy wprowadzić całościowe podejście do kompleksowego leczenia nowotworów urologicznych. Rozwiązaniem optymalnym jest organizacja kompleksowej opieki onkologicznej nie tylko dla pacjentów z nowotworem prostaty, pęcherza, czy też nerki ale również z innymi nowotworami układu moczowego, w tym z rakiem górnych dróg moczowych oraz rakiem miedniczki nerkowej, w ramach jednego specjalistycznego centrum uroonkologii, w którym mogą być realizowane poszczególne obszary terapeutyczne – urologia (lub urologia onkologiczna), onkologia kliniczna i radioterapia.

Wypracowanie modelu kompleksowej organizacji udzielania świadczeń onkologicznych przez podmioty lecznicze typu kompleksowe ośrodki leczenia nowotworów urologicznych oraz mierniki oceny diagnostyki i leczenia stanowią odpowiedź na potrzebę poprawy jakości i skuteczności diagnostyki i leczenia oraz poprawę wyników leczenia onkologicznego, co w ostateczności przełoży się na oczekiwaną poprawę jakości życia pacjentów na każdym etapie choroby. Może to funkcjonować poprzez wprowadzenie jednolitych standardów diagnostyki i leczenia oraz prowadzenie procesów diagnostycznych i terapeutycznych w wyspecjalizowanych jednostkach w skoordynowany sposób. Zaproponowany model organizacji kompleksowej opieki stanowi rozwiązanie komplementarne w stosunku do proponowanych rozwiązań zawartych w dokumencie pt. „Koncepcja Organizacji i Funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej” oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4320.6.2020 „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego nerki”, data ukończenia: 19.11.2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 314/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiaździk anaplastyczny) (ICD-10: C71)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bevacizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg/ml, we wskazaniu: glejak anaplastyczny mózgu (gwiaździk anaplastyczny) (ICD-10: C71).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Gwiaździk anaplastyczny jest guzem mózgu o wysokiej złośliwości (III° według WHO - przeżycie 2-5 lat), nie ma diagnostycznych cech glejaka wielopostaciowego, tj. martwicy i/lub proliferacji endotelialnej. Nieleczony w znacznej części przypadków ulega progresji do glejaka wielopostaciowego. Według KRN w Polsce roczną populację można szacować na około 42 osoby. Skutkiem następstw glejaka wielopostaciowego mózgu są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie, obniżenie jakości życia.

We wnioskowanym przypadku guz jest wieloogniskowy, umiejscowiony w głębokich strukturach mózgu. Rozpoznanie histopatologiczne (sierpień 2018): gwiaździk anaplastyczny III, bez mutacji IDH i metylacji MGMT. Wieloogniskowość i umiejscowienie dyskwalifikują pacjentkę do leczenia neurochirurgicznego. W I linii leczenia zastosowano radiochemioterapię z temozolomidem, monoterapię temozolomidem; w II linii lomustynę + temozolomid – wystąpiły powikłania hematologiczne: ciężka, długotrwała niedokrwistość (wymagająca przetaczania masy erytrocytarnej), neutropenia i małopłytkowość. Od kwietnia 2020 r. pacjentka samodzielnie finansuje terapię bevacyzumabem. Stwierdzono częściową odpowiedź na zastosowane leczenie (05.06.2020 r.), ocena na podstawie zmniejszenia wymiarów największego guza z 40x28x36 mm do 30x19x33 mm, zmniejszenie pozostałych guzów z 14 do 6 mm.



W badaniu MRI głowy 3.08.2020 r. potwierdzono dalszą poprawę – dalsze zmniejszenie wymiarów największego guza z 32x19x29 mm do 26x19x25 mm, zmniejszenie liczby pozostałych guzów o wymiarach do 6 mm i ponownie słabsze wzmocnienie kontrastowe. Ostatnią dawkę podano 18.09.2020 r., obecnie leczenie jest kontynuowane.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do opracowania Agencji włączono badanie BELOB, które było otwartym, czteroramiennym, wielośrodkowym badaniem fazy 2, przeprowadzonym w 14 szpitalach w Holandii. W badaniu wzięto udział 153 dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), z pierwszym nawrotem glejaka po chemioradioterapii z wykorzystaniem temozolomidu, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia doustną lomustyną w dawce 110 mg/m² co 6 tygodni, dożylnym bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg raz na 2 tygodnie lub leczenia skojarzonego: bewacyzumab z lomustyną.. Wyniki badania BELOB nie potwierdziły istotnej roli bewacyzumabu, zastosowanego w monoterapii leczenia glejaka nawrotowego mózgu.

Według polskich wytycznych (PTOK 2014), Bewacyzumab wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu. Jednak ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego pozostaje eksperymentalną metodą leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 200 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) według klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja; zaburzenia układu nerwowego: obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku; zaburzenia oka: zaburzenie oka, zwiększone łzawienie; zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, nieżyt nosa; zaburzenia żołądka i jelit: krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów; zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz; zaburzenia układu rozrodczego i piersi: niewydolność jajników; zmniejszenie masy ciała; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Według EMA, stosunek korzyści do ryzyka dla zastosowania bewacyzumabu, jako terapii uzupełniającej standardową opiekę nad nowo zdiagnozowanym glejakiem, jest negatywny.

Konkurencyjność cenowa

Wobec braku aktywnej technologii, alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej nie przedstawiono jej kosztu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3 miesięcy terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.) wyniesie ██████████ zł brutto. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 42 pacjentów, przez 3 miesiące terapii (6 podań po 600 mg co 2 tyg.), wyniesie ██████████ zł brutto.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Polskie wytyczne PTOK 2014 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2020 wskazują na zastosowanie bewacyzumabu w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH. Podobne jest stanowisko FDA. Zgodnie z tymi wytycznymi, dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.143.2020 „Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu glejak anaplastyczny mózgu (gwiaździak anaplastyczny) (ICD-10: C71)”, data ukończenia 13 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 315/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilteritynib), u pacjentki lat 35 z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (18.06.2020 r.) kariotyp 46, mut. FLT3-ITD – nie wykryto, mut. FLT3-TKD – wykryto, NMPM1 – nie wykryto, BCR-ABL – nie wykryto, mut. MLL-PTD – nie wykryto, WT1 – wykryto – NCN 2741, 2040, wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne wg ELN. Chorej i rodzeństwu wykonano badania HLA, celem poszukiwania dawcy spokrewnionego - chora nie posiada zgodnego dawcy.

Dotychczas zastosowane leczenie: indukujące (DA-60) podano bez odstępstw w dniach 08.07-14.07.2020 r. W 7 dobie po zakończeniu leczenia (21.07.2020 r.) wykonano biopsję szpiku, gdzie uwidoczono 90% komórek blastycznych na tle szpiku bogatokomórkowego i cechy zespołu Stevensa-Johnsona (nie można wykluczyć, że czynnikiem sprawczym była cytarabina). Po opanowaniu zespołu Stevensa-Johnsona dołączono do terapii midostaurin (w ramach programu wczesnego dostępu). Pomimo stosowanego leczenia nie uzyskano regresji blastów w szpiku kostnym.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji klonu komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Nieleczona AML prowadzi do



zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: badanie rejestracyjne ADMIRAL – wieloośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 (Perl 2019) oraz Yilmaz 2020 – retrospektywne badanie terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilterytynibem) u dorosłych pacjentów z AML. Nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jednakże w badaniu ADMIRAL ok. 80% pacjentów włączonych do badania nie miało wcześniej przeprowadzonego HSCT, a w badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT.

W badaniu ADMIRAL przeżycie całkowite (OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT) mierzone było od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Pacjenci otrzymujący gilterytynib mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią. Mediana OS wynosiła 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących gilterytynib i 5,6 miesiąca u otrzymujących chemioterapię.

Remisję całkowitą (CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilterytynibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy (CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilterytynib oraz 4,8% pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ogólnie remisję osiągnęło 68% pacjentów w grupie gilterytynibu i 26% pacjentów z grupy kontrolnej. W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR lub CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR/CRh wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 16 miesięcy) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

W badaniu Yilmaz 2020 spośród 183 pacjentów, którzy terapię oparte na FLT3 otrzymali dopiero w kolejnych liniach leczenia (kohorta 2. w badaniu) u 13 osób zastosowano gilterytynib: u 11 w monoterapii, a u 2 w skojarzeniu chemioterapią o niskiej intensywności (LIT). Całkowitą remisję (CR) uzyskało 75% pacjentów

leczonych gilterytynibem w ramach I zastosowania inhibitorów FLT3, 37% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach II zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, przedstawiono abstrakt Canaani 2016, w którym opisano zastosowanie inhibitorów FLT3 (w tym gilterytynibu) w leczeniu pomostowym do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML. Do badania włączono 12 pacjentów, u których bezpośrednio po zastosowaniu terapii jednym z inhibitorów FLT3 przeprowadzono HCT. Spośród nich, u 6 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytynib. Pacjenci otrzymali inhibitory FLT3 średnio przez 68 dni przed rozpoczęciem schematu przygotowania do przeszczepienia (zakres: 37-121 dni). Odsetek blastów w szpiku < 5% stwierdzono u 50% pacjentów, ale 83% pacjentów miało przetrwałe FLT3-ITD w PCR. U 92% pacjentów przeszczepienie miało charakter mieloblacyjny. W trakcie przeprowadzania analizy, 25% pacjentów chorych żyło i znajdowało się w remisji z niewykrywalnym FLT3-ITD, ocenianym kolejno w 150, 411 i 564 dniu po HCT. Według autorów badania, przedstawione przez nich wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci z FLT3-ITD oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytynibu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytynib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem gilterytynibem, była gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilterytynibem, wystąpiły u 11,0% pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Xospata (gilterytynib) należą: zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, biegunka, nudności, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, ból kończyny, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe oraz astenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilterytytib) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

Zgodnie z EMA, pacjenci z AML, którzy mają mutację FLT3 i których choroba powróciła lub nie poprawiła się po poprzednim leczeniu, mają złe rokowania i możliwości leczenia są ograniczone. Wykazano, że Xospata przedłuża życie pacjentów w porównaniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Działania niepożądane leku Xospata to działania, których oczekuje się od leków tej klasy i uważa się, że można je opanować. W związku z tym EMA zdecydowała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko.

Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie gilterytytibem generuje koszt [REDAKTOWANO] zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta wynoszą [REDAKTOWANO]

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.144.2020 „Xospata (gilterytytib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko

cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD - 10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny”, data ukończenia 19 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Astellas PharmaEurope B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas PharmaEurope B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas PharmaEurope B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 316/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, (trzeci nawrót choroby po dwóch liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilteritynib), u pacjenta lat 23 z nowrotową ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji FLT3-ITD.

Dotychczas zastosowane leczenie: chemioterapia według protokołu DAC dla osób < 60 r.ż. (11.04.–17.04.2020 r.). Hospitalizacja po I-szym kursie indukcyjnym remisję powikłana zakrzepicą żyły odpromieniowej, pęknięciem żyłaka odbytu leczonych antybiotykoterapią (Ceftazydym + Wankomycyna).

W badaniu immunofenotypowym aspiratu szpiku kostnego z 19.05.2020 r.

w badanym aspiracie szpiku stwierdzono 6,6% komórek blastycznych linii mieloidalnej immunofenotypowo mogących odpowiadać komórkom przy rozpoznaniu. Chorego zakwalifikowano do I-szego kursu reindukującego remisję (26.05.–30.06.2020 r.) według zmodyfikowanego protokołu CLAG-M.

W badaniu immunofenotypowym z 03.07.2020 r. w badanym aspiracie szpiku stwierdzono 0,827% o aberentnym fenotypie. Pacjent otrzymał I-szy kurs konsolidujący remisję według protokołu HAM (07.07.–01.07.2020 r.). Chemioterapia powikłana zapaleniem przewodu słuchowego zewnętrznego ucha prawego – leczonego antybiotykoterapią (Ceftazydym + Wankomycyna i.v., Ciprofloksacyna do przewodu słuchowego lewego). II-gi kurs konsolidujący



remisję według protokołu HD- AraC (27.08.–31.08.2020 r.). W badaniu immunofenotypowym z 30.09.2020 r. w badanym spiracie stwierdzono 48,0% o aberentnym fenotypie i 37,7% blastów mogących odpowiadać komórkom przy rozpoznaniu.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji klonu komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: badanie rejestracyjne ADMIRAL – wielośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 (Perl 2019) oraz Yilmaz 2020 – retrospektywne badanie terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilteryty nibem) u dorosłych pacjentów z AML. Nie odnaleziono żadnych badań, w których gilteryty nib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jednakże w badaniu ADMIRAL ok. 80% pacjentów włączonych do badania nie miało wcześniej przeprowadzonego HSCT, a w badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT.

W badaniu ADMIRAL przeżycie całkowite (OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT) mierzone było od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Pacjenci otrzymujący gilteryty nib mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią. Mediana OS wynosiła 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących gilteryty nib i 5,6 miesiąca u otrzymujących chemioterapię.

Remisję całkowitą (CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilteryty nibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy (CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilteryty nib oraz 4,8 % pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ogólnie remisję osiągnęło 68% pacjentów w grupie gilteryty nibu i 26% pacjentów z grupy kontrolnej. W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR lub CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilteryty nibem i 1,2 miesiąca (od 1 do 2,6 miesiąca)

w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR/CRh wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 16 miesięcy) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

W badaniu Yilmaz 2020 spośród 183 pacjentów, którzy terapię oparte na FLT3 otrzymali dopiero w kolejnych liniach leczenia (kohorta 2. w badaniu) u 13 osób zastosowano gilterytynib: u 11 w monoterapii, a u 2 w skojarzeniu chemioterapią o niskiej intensywności (LIT). Całkowitą remisję (CR) uzyskało 75% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach I zastosowania inhibitorów FLT3, 37% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach II zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, przedstawiono abstrakt Canaani 2016, w którym opisano zastosowanie inhibitorów FLT3 (w tym gilterytynibu) w leczeniu pomostowym do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML. Do badania włączono 12 pacjentów, u których bezpośrednio po zastosowaniu terapii jednym z inhibitorów FLT3 przeprowadzono HCT. Spośród nich, u 6 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytynib. Pacjenci otrzymali inhibitory FLT3 średnio przez 68 dni przed rozpoczęciem schematu przygotowania do przeszczepienia (zakres: 37-121 dni). Odsetek blastów w szpiku < 5% stwierdzono u 50% pacjentów, ale 83% pacjentów miało przetrwałe FLT3-ITD w PCR. U 92% pacjentów przeszczepienie miało charakter mieloblacyjny. W trakcie przeprowadzania analizy, 25% pacjentów chorych żyło i znajdowało się w remisji z niewykrywalnym FLT3-ITD, ocenianym kolejno w 150, 411 i 564 dniu po HCT. Według autorów badania, przedstawione przez nich wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci z FLT3-ITD oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytynibu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytynib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem gilterytynibem, była gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Zdarzenia niepożądane

związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilteryty nibem, wystąpiły u 11,0% pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Xospata (gilteryty nib) należą: zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, biegunka, nudności, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, ból kończyny, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe oraz astenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilteryty nib) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

Zgodnie z EMA, pacjenci z AML, którzy mają mutację FLT3 i których choroba powróciła lub nie poprawiła się po poprzednim leczeniu, mają złe rokowania i możliwości leczenia są ograniczone. Wykazano, że Xospata przedłuży życie pacjentów w porównaniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Działania niepożądane leku Xospata to działania, których oczekuje się od leków tej klasy i uważa się, że można je opanować. W związku z tym EMA zdecydowała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko.

Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie gilteryty nibem generuje koszt [REDACTED] zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta wynoszą [REDACTED]

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz

odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.144.2020 „Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD - 10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny”, data ukończenia 19 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Astellas PharmaEurope B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas PharmaEurope B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas PharmaEurope B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 317/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilteritynib), u pacjenta 27-letniego z rozpoznaniem odpornej ostrej białaczki szpikowej o wysokim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym (FLT3+). Wcześniejsze leczenie: „chemioterapia: 3 x indukcja (DA, FLAG-M, FLAG-IDA) – na żadnym etapie nie uzyskano remisji. Procent blastów zmniejszył się o ok. 50% po zastosowaniu gilteritynibu, którego pierwsze opakowanie pacjent zakupił ze środków własnych. Na drugie opakowanie leku pacjent otrzymał indywidualną zgodę Ministerstwa Zdrowia w ramach importu docelowego. W kwietniu 2020 roku chory zakwalifikowany do ratunkowego alloprzeszczenia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (Hematopoietic Stem Cell Transplantation; HSCT). Z uwagi na brak zgodnego dawcy rodzinnego, zdecydowano o przeszczepieniu HSCT od matki. U ww. pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Kontynuacja gilteritynibu stwarza choremu szansę dalszej redukcji blastów i w konsekwencji lepsze przygotowanie do zaplanowanej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ostre białaczki szpikowe (Acute Myeloid Leukemia; AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy



głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Mutacja FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zastosowanie gilteritynibu u pacjentów z oporną białaczką FLT3+ ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną i u ww. pacjenta okazało się skutecznym sposobem redukcji blastów (o około 50%). Efektywność kliniczną i bezpieczeństwo gilteritynibu udowodniono w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL wieloośrodkowym, otwartym randomizowanym badaniu klinicznym 3. fazy (Perl 2019) oraz retrospektywnym badaniu terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3, w tym gilteritynibem (Yilmaz 2020). –u dorosłych pacjentów z AML. Nie odnaleziono żadnych badań, w których gilteritynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jednakże w badaniu ADMIRAL ok. 80% pacjentów włączonych do badania nie miało wcześniej przeprowadzonego HSCT, a w badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT.

W badaniu ADMIRAL przeżycie całkowite (OS) wynosiło 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących gilteritynib i 5,6 miesiąca u otrzymujących chemioterapię. Remisję całkowitą (CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilteritynibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy (CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilteritynib oraz 4,8 % pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ogólnie remisję osiągnęło 68% pacjentów w grupie gilteritynibu i 26% pacjentów z grupy kontrolnej.

W badaniu Yilmaz 2020, spośród 183 pacjentów CR uzyskało 75% pacjentów leczonych gilteritynibem w ramach I zastosowania inhibitorów FLT3, 37% w ramach II zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilteritynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Według autorów abstraktu Canaani 2016, przedstawione przez nich korzystne wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HSCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilteritynibu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilteritynib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano

za związane z leczeniem gilteptynybem, była gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilteptynybem, wystąpiły u 11,0% pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych gilteptynybu należą: zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, biegunka, nudności, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, ból kończyny, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe oraz astenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilteptynyb) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez EMA, a korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko.

Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie gilteptynybem kosztować będzie ██████████ zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z oporną na leczenie AML, zakwalifikowanych do allotransplantacji, nie można ocenić liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty stosowania gilteptynybu u jednego pacjenta przez 3 miesiące wynoszą ██████████

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania

nr: OT.422.144.2020 „Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD - 10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny”, data ukończenia 19 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Astellas PharmaEurope B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas PharmaEurope B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas PharmaEurope B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka, 25 mg/ml, we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak przejściowonabłonkowy miedniczki nerkowej to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych. Odsetek przeżyć 5-letnich pacjentów z rakiem miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV poniżej 33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych/przerzutów odległych – poniżej 17%.

Niniejszy wniosek dotyczy chorego po nefrektomii lewostronnej, 3 cyklach chemioterapii opartej na cisplatynie z gemcytabinie (przerwanej z powodu ostrego zespołu wieńcowego), z przerzutami do pęcherza moczowego, po zabiegu cystektomii radykalnej, po której stwierdzono zmianę węzłową w przestrzeni zaotrzewnowej, zmiany w wątrobie oraz wznowę raka urotelialnego miedniczki w okolicy lewej tętnicy nerkowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym. Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji.



Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Keytruda, stosowanego w monoterapii, należą m.in.: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, biegunka, nudności, bóle mięśniowo-szkieletowe, i gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Konkurencyjność cenowa

Niniejszy produkt leczniczy był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w podobnym do analizowanego wskazaniu, tj. „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (nr 62/2019) oraz rekomendacja Prezesa (nr 60/2019) były pozytywne, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Szacowany koszt 3-miesięcznego leczenia pembrolizumabem [REDAKTOWANE] od kosztu leczenia niwolumabem lub atelizumabem jednak obliczenia zawarte w raporcie analitycznym mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące zawartych instrumentów dzielenia ryzyka, jednak według NCCN i EAU pembrolizumab jest technologią preferowaną.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przyjęto, że alternatywną technologię medyczną dla pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu są niwolumab oraz atezolizumab, których efektywność kliniczna jest zbliżona do skuteczności pembrolizumabu. Wg wytycznych NCCN z 2020 r. w II. linii leczenia, oprócz chemioterapii, wskazuje się również na możliwość zastosowania durwalumabu, awelumabu oraz erdafitynibu. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.145.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny”, data ukończenia 18 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sharp & Dohme B.V.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 85/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
leczniczego Xiaflex/Xiapex (collagenase clostridium histolyticum)
we wskazaniu: choroba Peyroniego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xiaflex/Xiapex (collagenase clostridium histolyticum), 0,9 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: choroba Peyroniego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Choroba Peyroniego (PD, ang. Peyronie's disease, ICD-10: N48.6) zgodnie z definicją opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne charakteryzuje się zwłóknieniem błony białawej (tunica albuginea) prącia, któremu mogą towarzyszyć ból, deformacje, zaburzenia erekcji. Dane epidemiologiczne na temat choroby Peyroniego są ograniczone. Dane europejskie wskazują, że występowanie choroby określa się na 0,4-20,3% mężczyzn w populacji ogólnej i częściej dotyka osób z zaburzeniami erekcji oraz diabetyków.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla populacji Polski. Charakterystyczny wiek pacjentów z chorobą Peyroniego to 50-60 lat. Zdarzają się przypadki występowania choroby u młodszych mężczyzn (< 40 r.ż.), jednak z mniejszą częstością niż u mężczyzn starszych (1,5% vs 16,9%).

Dowody naukowe

Łącznie odnaleziono wytyczne kliniczne 4 towarzystw (American Urological Association z 2015 r., Canadian Urological Association z 2018 r., Brazilian Medical Association z 2018 r., European Association of Urology z 2020r.) oraz jednego zespołu ekspertów (International Consultation on Sexual Medicine, z 2016 r.). Kolagenaza clostridium histolyticum została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych jako terapia wykazująca korzyści w postępowaniu z chorobą Peyroniego. Między innymi najnowsze, europejskie wytyczne z 2020 r. (EAU 2020) wskazały, że podawanie dożyłkowe kolagenazy clostridium histolyticum jest związane z istotnym zmniejszeniem skrzywienia prącia, średnicy



i długości płytki włóknistej u pacjentów. W wytycznych wskazano, że grupę pacjentów, która może najbardziej skorzystać z w/w terapii, stanowią pacjenci ze stabilną chorobą i krzywizną prącia wynoszącą >30° (EAU 2020, CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015) do < 90°(CUA 2018, BMA 2018 oraz AUA 2015). Ponadto, większość wytycznych zgodnie wskazuje dwie inne terapie, jakie można stosować w leczeniu choroby Peyroniego: podanie dopłytkowe interferonu alfa-2b (wszystkie wytyczne) oraz werapamilu (CUA 2018, BMA 2018, ICSM 2016, AUA 2015). W ocenie kwasu hialuronowego wytyczne nie są jednoznaczne. Rekomendacje brazylijskie z 2018 r. wskazały na możliwość jego zastosowania w leczeniu choroby Peyroniego, natomiast wytyczne europejskie z 2020 r. i kanadyjskie z 2018 r. podkreśliły, że ilość i siła dowodów na jego skuteczność jest niewystarczająca, by wydać zalecenie do jego stosowania. Należy zwrócić również uwagę, że najnowsze wytyczne EAU 2020 wydały rekomendację, w której zaznaczono, iż leczenie antagonistami kanału wapniowego, m.in. werapamilem nie jest już zalecane ze względu na sprzeczne wyniki. W odniesieniu do określenia linii leczenia tylko jedne z wytycznych (CUA 2018) wskazały, że w I linii leczenia powinna być stosowana kolegenaza clostridium histolyticum, natomiast w II linii –interferon lub werapamil. Mając powyższe na uwadze, uznano, że technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu stanowi interferon alfa-2b.

Problem ekonomiczny

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację Scottish Medicines Consortium z 2015 r. dotyczącą finansowania ocenianej technologii medycznej oraz jedno oświadczenie (zalecenie) wydane przez All Wales Medicines Strategy Group z 2015 r.

W dokumentach wskazano, że w związku z brakiem przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, produkt Xiapex nie jest zalecany (SMC 2015) oraz nie może zostać zatwierdzony do stosowania w chorobie Peyroniego,

Oszacowano, że średni koszt leczenia (4 cykli) jednego pacjenta produktem Xiaflex wyniesie 159753,52 PLN netto (180 521,48 PLN brutto), natomiast technologią alternatywną (INFα-2b) –99578,12 PLN. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny w/w produktów oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Główne argumenty decyzji

Istotny problem kliniczny oraz skuteczność działania leku.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.17.2020 „Xiaflex/Xiapex (kolagenaza clostridium histolyticum) we wskazaniu: choroba Peyroniego”, data ukończenia: 18 listopada 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 319/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.33: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oraz odniesienie się do aspektu oceny populacji pacjentów, jak również zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego w zakresie proponowanych zmian.

Proponowane zmiany w programie lekowym B.33:

1) *Zniesienie ograniczenia czasu trwania terapii - w obecnym programie lekowym maksymalny czas trwania leczenia jest ograniczony do 18 miesięcy w populacji osób z RZS oraz 24 miesiące w populacji z MIZS; zmiana w dawkowaniu leków wynikająca z proponowanego zniesienia ograniczenia czasu trwania terapii; usunięcie z kryteriów wyłączenia z programu zapisu o utrzymywaniu się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapisu odnoszącego się do wystąpienia nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni - doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem leków wskazuje, że zniesienie ograniczenia czasowego leczenia pozwala na uniknięcie nawrotów choroby, które po całkowitym odstawieniu leczenia mogą być nasilone oraz odporne na dotychczas skuteczne leczenie. Proponowane zmiany są zgodne z aktualnym piśmiennictwem oraz*



rekomendacjami klinicznymi (EULAR 2019, ACR 2015, Głuszko 2016, Ravelli 2018), są także popierane przez polskich ekspertów. Dodatkowo umożliwienia optymalizacji dawkowania powinno przyczynić się do zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych przy zachowaniu wysokiej skuteczności terapii. Proponowana zmiana usunięcia z kryteriów wyłączenia zapisów dotyczących remisji lub niskiej aktywności choroby są zasadne jedynie przy uwzględnieniu proponowanych zmian dotyczących czasu leczenia i optymalizacji dawkowania – proponowane zmiany są zasadne.

- 2) Zmiana zapisu dotyczącego czasowego przerwania leczenia – obecne zapisy odnoszą się do przerwy w terapii dłuższej niż miesiąc i w takiej sytuacji czas leczenia ulega wydłużeniu –proponowane zapisy mówią o „modyfikacji” schematu monitorowania w wyniku „istotnej” czasowej przerwy w leczeniu – jest to doprecyzowanie zapisów dot. postępowania w przypadku przerwy w leczeniu zasadne z uwagi na zniesienie ograniczeń czasu leczenia –zmiana zasadna.
- 3) Zmiana sposobu postępowania u chorych z RZS z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu – obecne zapisy programu wskazują na możliwość zastosowania leków objętych programem w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem. Zgodnie z proponowanymi zmianami w tej grupie pacjentów zaleca się zastosowanie leków w monoterapii zgodnie z zapisami odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych oraz rekomendacjami klinicznymi (EULAR 2019, ACR 2015). Proponowane zmiany mają charakter porządkujący oraz są wspierane przez ekspertów klinicznych. – zmiana zasadna.
- 4) Zmiana kryteriów ponownego włączenia do programu – w obecnym zapisie programu wymagany jest jednocześnie wzrost o zdefiniowaną wartość oraz osiągnięcie progowego wyniku w skalach DAS/DAS28/SDAI. – w nowych zapisach proponuje się, że ponowne włączenie do programu jest możliwe po osiągnięciu wartości progowej wg DAS/DAS28/SDAI (odpowiednio powyżej 2,4; 3,2 lub 11 punktów). Zmiana powoduje ułatwienie włączenie do programu pacjentów, u których dochodzi do zaostrzenia choroby na podstawie bezwzględnego wyniku wg. DAS/DAS28/SDAI przy założeniu, że samo nasilenie choroby jest wystarczającą przesłanką, bez ograniczania tej grupy pacjentów do osób z największą dynamiką choroby. Proponowana zmiana jest popierana przez ekspertów klinicznych. – zmiana zasadna.
- 5) Zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu:
 - umożliwienie kwalifikacji do programu chorych z umiarkowaną aktywnością RZS definiowaną wg wartości DAS28/DAS/SDAI – proponowane zmiany są zgodne z rekomendacjami klinicznymi (Głuszko

2016, ACR 2015). Eksperci kliniczni również popierają wprowadzenie zmiany wskazując, że zahamowanie procesu zapalnego oraz uszkodzenia strukturalnego stawów ma duże znaczenie kliniczne również w przypadku choroby o umiarkowanym nasileniu. – zmiana zasadna.

- zmiana definicji niepowodzenia wcześniejszego leczenia: skrócenie wymaganego czasu stosowania terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby i/lub lekami immunosupresyjnymi i lekami antymalarycznymi, która okazała się nieskuteczna, z co najmniej 4 miesiące na co najmniej 3 miesiące – proponowana zmiana jest zgodna z rekomendacjami klinicznymi (EULAR 2019, Głuszko 2016, Ravelli 2018). Dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że ocena skuteczności powinna następować po 3 miesiącach terapii a kontynuowanie leczenia przez dodatkowy miesiąc nie ma uzasadnienia klinicznego – zmiana zasadna.
- w kryteriach kwalifikacji dodano możliwość włączania chorych z występowaniem czynników wskazujących na złe rokowanie po niepowodzeniu terapii metotreksatem – włączenie do programu pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy po niepowodzeniu terapii metotreksatem, jest zgodne z rekomendacjami (EULAR 2019, Głuszko 2016, ACR 2015) i uzasadnione klinicznie. Odpowiednio szybkie rozpoczęcie efektywnego leczenia w tej grupie pacjentów zapobiega pojawianiu się nieodwracalnych uszkodzeń stawów, które mogą przekładać się na zmniejszenie sprawności fizycznej – zmiana zasadna.

Konsekwencje finansowe proponowanych zmian

Oszacowanie konsekwencji finansowych proponowanych zmian wskazuje, że wprowadzenie ich w życie będzie skutkowało zwiększeniem wydatków na poziomie około 17 mln PLN. Należy zauważyć, że wprowadzenie leków biopodobnych spowodowało obniżenie kosztów programu z ok 125 mln w roku 2017 do 112 mln w roku 2019 (przy zwiększającej się liczbie osób objętych programem z ok 5 do 7 tys). W związku z tym, wzrost obciążeń ponoszonych przez płatnika publicznego wynikający ze zmian w programie, spowoduje, że wydatki związane z obsługą programu będą zbliżone do ponoszonych przez płatnika publicznego w 2017 roku, przy równoczesnym objęciu programem szerszej populacji pacjentów.

Podsumowanie

Podsumowując, w świetle aktualnych danych, przy uwzględnieniu konsekwencji finansowych proponowanych zmian, Rada uznaje wszystkie proponowane zmiany w zapisach programu B.33 za zasadne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.39.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: »Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)«”, data ukończenia 19 listopada 2020 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 320/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Uzasadnienie

Spondyloartropatie zapalne (SpA) występują w populacji ogólnej u 0,4–1,9% osób. Stanowią one poważny problem społeczny, ponieważ ok. 10-30 % pacjentów rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, a czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami (np. amyloidozą, złamaniami kręgosłupa czy zmianami narządowymi), a także współistnieniem chorób sercowo-naczyniowych. Według danych NFZ w Polsce w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SPA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” leczonych było 38 pacjentów w 2017 roku, 110 pacjentów w 2018 roku oraz 196 pacjentów w 2019 roku.

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy zmian w programie lekowym w zakresie kryteriów kwalifikacji, wyłączenia, odpowiedzi na leczenie, monitorowania oraz długości leczenia w programie. Proponowane zmiany w programie w zakresie skrócenia długości stosowania leków klasycznych przed wdrożeniem terapii biologicznej, kryteriów wyłączenia oraz czasu leczenia są zasadniczo zgodne z odnalezionymi wytycznymi amerykańskimi (ACR 2019), brytyjskimi (NICE 2017) lub europejskimi (ASAS-EULAR 2016). Są one również pozytywnie oceniane przez ekspertów oraz uwzględniają postulaty zgłaszane przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. Dodać należy, że proponowane zmiany są analogiczne do korekt w programach lekowych B.35 i B.36, które zyskały pozytywną opinię Rady Przejrzystości



na posiedzeniu w dniu 9.11.2020 r., co pozwala na zachowanie większej koherencji pomiędzy programami lekowymi w reumatologii.

W odniesieniu do kosztów płatnika publicznego w związku z proponowanymi zmianami podkreślić należy, że nie jest możliwe ich w pełni wiarygodne oszacowanie w oparciu o dostępne dane. Ekspersi kliniczni wskazują, iż zaproponowane zmiany nie wpłyną na wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, a jedynie spowodują przyspieszenie kwalifikacji pacjentów do programu. Z drugiej strony zauważalny jest rosnący trend w zakresie liczby pacjentów korzystających z programu, co pozwala zakładać wzrost populacji leczonych pacjentów w programie B.82 w kolejnych latach. Wzrost ten może wiązać się również z objęciem refundacją leku etanercept w ramach programu B.82 od 1 września 2020 r. W celu lepszego monitorowania efektywności wydatków, a także skuteczności i bezpieczeństwa terapii, należy uwzględnić w programie prowadzenie wiarygodnych rejestrów klinicznych dotyczących leczonych pacjentów.

Najważniejsze argumenty:

Zmiany w programie są zgodne z wytycznymi oraz opinią ekspertów klinicznych, zwiększają możliwości indywidualizacji leczenia oraz wprowadzają większą koherencję pomiędzy różnymi programami lekowymi w dziedzinie reumatologii. Należy jednak monitorować koszty leczenia, ze względu na ryzyko gwałtownego wzrostu populacji oraz wprowadzić system wiarygodnych rejestrów klinicznych (prowadzonych przez jednostkę niemającą konfliktu interesów), które ułatwią ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności wydatków płatnika publicznego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.39.2020 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: » Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)«, data ukończenia 19 listopada 2020 r.