



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii
dostępności refundacyjnej substancji czynnej aksytynib
Przeniesienie z programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów
z rakiem nerki (ICD-10: C64)” do katalogu leków
refundowanych w chemioterapii**

OT.422.0.41.2024

Data ukończenia: 22 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer.

Wykaz skrótów

| | |
|-------------------------------|---|
| Agencja, AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| BC | analiza podstawowa (ang. base case) |
| BIP | Biuletyn Informacji Publicznej |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CTH | chemioterapia |
| CZN | cena zbytu netto |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision) |
| KK | Konsultant Krajowy |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PL | program lekowy |
| PO | poziom odpłatności |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia |
| WLF | wysokość limitu finansowania |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 4 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 5 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 5 |
| 3. Wytyczne praktyki klinicznej | 6 |
| 4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL | 8 |
| 5. Analiza wpływu na budżet | 11 |
| 5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego..... | 11 |
| 5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej..... | 11 |
| 5.2.1. Dane wejściowe | 12 |
| 5.2.2. Wyniki | 13 |
| 5.2.2.1. Analiza podstawowa | 13 |
| 5.2.2.2. Analiza wrażliwości | 14 |
| 5.3. Ograniczenia | 16 |
| 6. Podsumowanie | 17 |
| 7. Źródła | 18 |
| 8. Załączniki | 19 |
| 8.1. Załącznik 1 | 19 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

26.07.2024
PLR2.4504.804.2024.ZL.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przeniesienie substancji czynnej aktywności z programu lekowego:

- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.804.2024.ZL. z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości dot. przeniesienia substancji czynnej aksytynib z programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W załączeniu przekazano propozycję nowego załącznika dla katalogu chemioterapii (w tabeli poniżej).

Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii:

Załącznik C.XX.x.

Leczenie zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub pazopanibem lub niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem.

Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – rak nerkowokomórkowy

| Lp. | Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania | KOD ICD-10 | Nazwa ICD-10 |
|-----|--|------------|---|
| 1. | AKSYTYNIB | C64 | NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ |

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2022, NCCN 2024 oraz ESMO 2024 dotyczące leczenia zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub pazopanibem lub niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem. We wszystkich odnalezionych dokumentach (PTOK 2022, NCCN 2024 oraz ESMO 2024) wskazuje się aksytynib jako opcję leczenia w II i kolejnych liniach leczenia raka nerkowokomórkowego. Ponadto wytyczne ESMO wyszczególniają dodatkowo zastosowanie aksytynybu po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej związanej z receptorem dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-TKI) (np. sunitynibem).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| PTOK 2020 | <p>Rekomendacje w leczeniu II linii chorych na jasnokomórkowego RCC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekami z wyboru w drugiej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki są kabozantynib i niwolumab [I, A]. • Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali inhibitor wielokinazowy (sunitynib, pazopanib), w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib [I, A] lub niwolumab [I, A]. • Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali niwolumab z ipilimumabem, w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib [III, B] lub aksytynib [IV, B]. • U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu [IV, C]. • Zastosowanie kabozantynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii [I, C]. <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją. • II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), • III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, • B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce. |
| ESMO 2021 | <p>Rekomendacje leczenia drugiego rzutu zaawansowanego i przerzutowego ccRCC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po leczeniu pierwszego rzutu VEGFR TKI ukierunkowanym na PD-1 zalecane jest wykonanie sekwencjonowania [I, B]. Należy rozważyć leki ukierunkowane na VEGFR, które nie były wcześniej stosowane [I, B]. Kabozantynib jest preferowanym lekiem w leczeniu drugiej linii [II, B]. Innymi opcjami są: aksytynib [III, B], lenwatynib z ewerolimusem [III, B], pazopanib [III, B], sunitynib [III, B] i tiwozanib [III, B]. • W przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię pierwszego rzutu VEGFR TKI, niwolumab (jeśli nie jest przeciwwskazany) [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 5] i kabozantynib [I, A] wiążą się z poprawą w zakresie OS. Aksytynib [II, B], ewerolimus [II, B] i lenwatynib-ewerolimus [II, B] są również opcjami. • Belzutifan jest alternatywną opcją dla pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu skojarzonym ukierunkowanym na VEGFR-PD-1 [III, B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA]. |

| | |
|-----------|---|
| | <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III Badania kohortowe prospektywne <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna. |
| NCCN 2024 | <p>Rekomendacje kolejnych linii terapii RCC (z potwierdzonym wynikiem histopatologicznym)</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej IO: Zalecane leczenie: brak Inne rekomendowane opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> aksytynib + pembrolizumab [2A]; kabozantynib [2A]; kabozantynib + niwolumab [2A]; ewerolimus + lenwatynib [2A]; ipilimumab + niwolumab [2A]; lenwatynib + pembrolizumab [2A]; niwolumab [2A]; <p>Przydatne w niektórych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> aksytynib [2A]; ewerolimus [2A]; pazopanib [2A]; sunitynib [2A]; tivozanib [2A]; belzutifan [2B] bewacyzumab [2B] aksytynib + awelumab [3] <p>Pacjenci leczeni wcześniej IO: Zalecane leczenie: brak Inne rekomendowane opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> aksytynib [2A] belzutifan [2A] kabozantynib [2A] ewerolimus + lenwatynib [2A] tivozanib <p>Przydatne w niektórych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> aksytynib + pembrolizumab [2A] kabozantynib + niwolumab [2A] ewerolimus [2A] ipilimumab + niwolumab [2A] lenwatynib + pembrolizumab [2A] pazopanib [2A] sunitynib [2A] bewacyzumab [2B] aksytynib + awelumab [3] <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa. |

IO- terapia immuno-onkologiczna (ang. immuno-oncology therapy); VEGFR TKI- inhibitor kinazy tyrozynowej związanej z receptorem dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor); PD-1 - białko programowanej śmierci-1 (ang. programmed cell death protein 1)

4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego z PL B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 3. Zapisy programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

| Kategoria | Zapisy PL B10 | Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii | Komentarz analityków AOTMiT |
|--------------------------------|--|--|--|
| Wskazanie do stosowania | II linia leczenia | Leczenie zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub pazopanibem lub niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem. | <p>W ChPL Inlyta¹ podano, iż aksytynib wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynibem lub • cytokiną. <p>Wskazanie rejestracyjne wydaje się być zatem węższe od wskazania wnioskowanego w ramach załącznika do katalogu chemioterapii czy w ramach programu lekowego.</p> <p>W ramach katalogu chemioterapii lek może być zastosowany w II linii po niepowodzeniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynibem lub • pazopanibem lub • niwolumabem w monoterapii lub • niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. <p>Obecnie w ramach PL, szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii aksytynibem obejmują udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub • inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub • po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin. |
| Kryteria kwalifikacji | <p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie:</p> <p>a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku aksytynybu, kabozantynibu,</p> <p>b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego</p> | J.w. | Brak uwag. Leczenie będzie stosowane u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych. |

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 12.08.2024])

| | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|
| | <p>lub sarkomatycznym- w przypadku niwolumabu;</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</p> <p>3) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;</p> <p>4) ukończony 18. rok życia;</p> <p>5) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie objawów niepożądanych związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;</p> <p>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii aksytynibem:</p> <p>1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia aksytynibem;</p> | | |
| <p>Kryteria wyłączenia</p> | <p>1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni);</p> <p>2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania</p> | <p>Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p> | <p>Brak uwag. Leczenie będzie stosowane do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p> |

| | | | |
|-------------------|---|------------------|---|
| | <p>radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna), o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) ciąża lub okres karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> | | |
| Dawkowanie | <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.</p> | Brak informacji. | <p>W ramach programu lekowego wskazano, iż dawkowanie leku powinno opierać się na ChPL oraz przyjętej praktyce klinicznej.</p> <p>Zalecana w ChPL Inlyta dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.</p> |

5. Analiza wpływu na budżet

5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.10 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 4. Wydatki w PL B.10 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023)

| Świadczenie | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 03.0000.310.02 | | | | | | | | | | |
| 5.08.07.0000001 | 586 737 | 592 038 | 604 836 | 846 073 | 846 357 | 983 186 | 666 815 | 677 658 | 1 493 878 | 1 967 444 |
| 5.08.07.0000003 | 756 027 | 560 502 | 630 594 | 1 100 631 | 1 543 170 | 2 699 836 | 3 123 966 | 3 523 894 | 4 899 356 | 8 268 584 |
| 5.08.07.0000004 | 1 090 876 | 1 250 014 | 1 302 102 | 1 357 146 | 1 530 646 | 1 689 733 | 1 500 043 | 1 468 961 | 2 050 758 | 2 205 742 |
| 5.08.08.0000016 | 1 618 036 | 1 909 931 | 1 721 401 | 2 033 404 | 2 964 400 | 4 422 154 | 4 271 661 | 4 447 508 | 6 389 776 | 7 929 649 |
| 03.0001.310.02 | | | | | | | | | | |
| 5.08.09.0000019 | 34 264 958 | 27 510 307 | 25 484 464 | 21 970 314 | 15 730 967 | 4 710 741 | 1 591 531 | 874 547 | 917 234 | 298 617 |
| 5.08.09.0000057 | 6 699 811 | 5 041 624 | 5 263 253 | 4 635 428 | 3 238 650 | 2 375 414 | 1 684 307 | 978 725 | 181 446 | 21 665 |
| 5.08.09.0000058 | 61 024 238 | 63 005 539 | 61 754 682 | 58 917 198 | 60 320 319 | 62 709 431 | 63 077 967 | 64 096 198 | 38 522 796 | 3 768 975 |
| 5.08.09.0000075 | 19 543 203 | 19 756 098 | 24 679 202 | 27 894 692 | 31 398 402 | 32 825 632 | 31 601 275 | 30 408 909 | 29 367 124 | 26 192 864 |
| 5.08.09.0000084 | 3 535 810 | 11 365 619 | 14 022 379 | 17 186 992 | 17 188 698 | 13 160 031 | 7 092 005 | 5 752 739 | 4 212 217 | 3 286 373 |
| 5.08.09.0000086 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 8 680 087 | 13 302 677 |
| 5.08.09.0000109 | --- | --- | --- | --- | 6 825 682 | 33 162 882 | 46 501 154 | 57 343 369 | 80 474 511 | 138 927 461 |
| 5.08.09.0000116 | --- | --- | 9 828 | 692 491 | 1 249 451 | 1 609 303 | 1 580 149 | 1 528 956 | 882 650 | 271 590 |
| 5.08.09.0000145 | --- | --- | --- | --- | 8 004 285 | 27 420 709 | 30 797 634 | 24 562 732 | 47 268 384 | 82 025 897 |
| 5.08.09.0000148 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 3 599 849 |

5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających aktywności.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której aktywności refundowany jest w ramach programu lekowego B.10 Scenariusz nowy zakłada refundację aktywności w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

5.2.1. Dane wejściowe

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych aktytynibem w ramach programu lekowego B.10 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000084) w latach 2014-2023. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej. Testowano również dolny (MIN) i górny (MAX) zakres przedziału ufności dla predykcji.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych aktytynibem w PL B.10. oraz prognoza na lata 2024 i 2025

| 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|--------------|
| 97 | 222 | 270 | 332 | 325 | 188 | 118 | 87 | 69 | 63 | 93 (81 - 107) | 84 (72 - 98) |

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszty leku

Koszt aktytynibu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.10 w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.10 w latach 2014-2023.

Tabela 6. Koszty aktytynibem

| Parametr | Wartość |
|------------|------------|
| Cena | |
| Dawkowanie | 980 mg/rok |

Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.10 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.10 w latach 2014-2023.

Tabela 7. Podania uwzględnione w analizie

| Parametr | Mediana |
|-----------------|---------|
| 5.08.07.0000004 | 4,51 |
| 5.08.07.0000003 | 0,38 |
| 5.08.07.0000001 | 0,21 |

Tabela 8. Koszty podania uwzględnione w analizie

| Świadczenie | Koszt |
|-------------------|--------|
| Istniejący | |
| 5.08.07.0000004 | 108,16 |
| 5.08.07.0000003 | 486,72 |
| 5.08.07.0000001 | 486,72 |
| Nowy | |
| 5.08.05.0000175 | 390,00 |
| 5.08.05.0000171 | 557,00 |
| 5.08.05.0000173 | 181,00 |

Koszty diagnostyki i monitorowania

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000016 ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.10 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące.

Tabela 9. Monitorowanie terapii uwzględnione w analizie

| Parametr | Wartość |
|-----------------|------------|
| 5.08.08.0000016 | 0.38 n/rok |
| 5.08.05.0000008 | 2.28 n/rok |

Tabela 10. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

| Świadczenie | Koszt |
|-------------------|----------|
| Istniejący | |
| 5.08.08.0000016 | 3 199,00 |
| Nowy | |
| 5.08.05.0000008 | 270,40 |

5.2.2. Wyniki

5.2.2.1. Analiza podstawowa

Tabela 11. Wielkość populacji docelowej

| Rok | Populacja (min - max) |
|------|-----------------------|
| 2024 | 93 (81 - 107) |
| 2025 | 84 (72 - 98) |

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

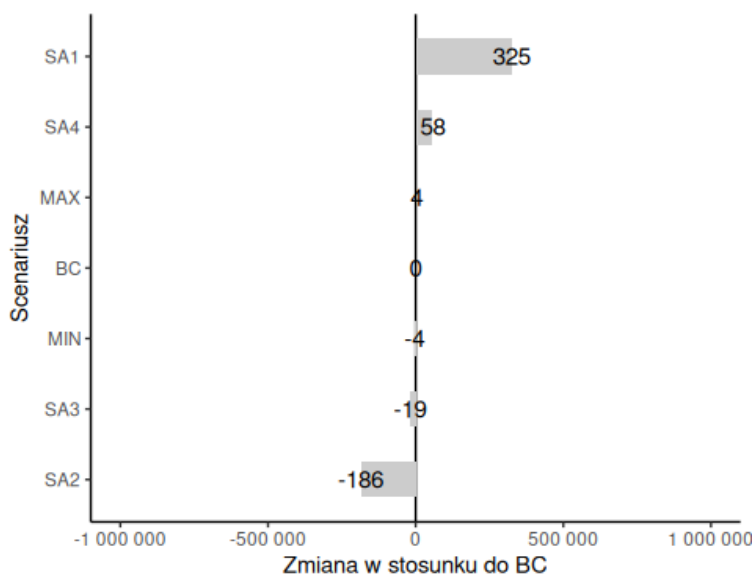
| Kategoria | 2024 | 2025 |
|----------------------|----------|----------|
| Istniejący | | |
| Koszty leczenia | ████████ | ████████ |
| Koszty administracji | 72 690 | 65 307 |
| Koszty diagnostyki | 113 933 | 102 361 |
| Koszty całkowite | ████████ | ████████ |
| Nowy | | |
| Koszty leczenia | ████████ | ████████ |

| Kategoria | 2024 | 2025 |
|----------------------|---------|---------|
| Koszty administracji | 101 361 | 91 065 |
| Koszty diagnostyki | 57 782 | 51 913 |
| Koszty całkowite | | |
| Inkrementalne | | |
| Koszty leczenia | | |
| Koszty administracji | 28 670 | 25 758 |
| Koszty diagnostyki | -56 151 | -50 448 |
| Koszty całkowite | | |

5.2.2.2. Analiza wrażliwości

Tabela 13. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

| Wariant | Parametr | Wariant podstawowy | Wariant wrażliwości |
|---------|--|---|--|
| MAX | Wielkość populacji w 2024-2025 | Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025 | Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji |
| MIN | Wielkość populacji w 2024-2025 | Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025 | Górny zakres przedziału ufności dla predykcji |
| SA1 | Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami | Brak wzrostu wielkości populacji | Wzrost wielkości populacji o 10% |
| SA2 | Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym | Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia | Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 |
| SA3 | Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym | Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące | Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc |
| SA4 | Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym | Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące | Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące |



Rysunek 1. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 14. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

| Scenariusz | Rok | Populacja | Koszty leczenia | Koszty administracji | Koszty diagnostyki | Koszty całkowite |
|---------------|------|-----------|-----------------|----------------------|--------------------|------------------|
| MAX | | | | | | |
| Istniejący | 2024 | 107 | █ | 83 319 | 130 592 | █ |
| Istniejący | 2025 | 98 | █ | 76 229 | 119 480 | █ |
| Nowy | 2024 | 107 | █ | 116 181 | 66 231 | █ |
| Nowy | 2025 | 98 | █ | 106 295 | 60 595 | █ |
| Inkrementalne | 2024 | 0 | █ | 32 862 | -64 361 | █ |
| Inkrementalne | 2025 | 0 | █ | 30 066 | -58 884 | █ |
| MIN | | | | | | |
| Istniejący | 2024 | 82 | █ | 63 418 | 99 400 | █ |
| Istniejący | 2025 | 72 | █ | 55 950 | 87 695 | █ |
| Nowy | 2024 | 82 | █ | 88 431 | 50 411 | █ |
| Nowy | 2025 | 72 | █ | 78 018 | 44 475 | █ |
| Inkrementalne | 2024 | 0 | █ | 25 013 | -48 988 | █ |
| Inkrementalne | 2025 | 0 | █ | 22 068 | -43 220 | █ |
| SA1 | | | | | | |
| Istniejący | 2024 | 94 | █ | 72 690 | 113 933 | █ |
| Istniejący | 2025 | 84 | █ | 65 307 | 102 361 | █ |
| Nowy | 2024 | 103 | █ | 111 497 | 63 560 | █ |
| Nowy | 2025 | 93 | █ | 100 172 | 57 104 | █ |
| Inkrementalne | 2024 | 9 | █ | 38 806 | -50 373 | █ |
| Inkrementalne | 2025 | 8 | █ | 34 865 | -45 256 | █ |
| SA2 | | | | | | |
| Istniejący | 2024 | 94 | █ | 72 690 | 299 942 | █ |
| Istniejący | 2025 | 84 | █ | 65 307 | 269 477 | █ |
| Nowy | 2024 | 94 | █ | 101 361 | 57 782 | █ |
| Nowy | 2025 | 84 | █ | 91 065 | 51 913 | █ |
| Inkrementalne | 2024 | 0 | █ | 28 670 | -242 160 | █ |
| Inkrementalne | 2025 | 0 | █ | 25 758 | -217 564 | █ |
| SA3 | | | | | | |
| Istniejący | 2024 | 94 | █ | 72 690 | 113 933 | █ |
| Istniejący | 2025 | 84 | █ | 65 307 | 102 361 | █ |
| Nowy | 2024 | 94 | █ | 101 361 | 38 521 | █ |
| Nowy | 2025 | 84 | █ | 91 065 | 34 609 | █ |
| Inkrementalne | 2024 | 0 | █ | 28 670 | -75 412 | █ |
| Inkrementalne | 2025 | 0 | █ | 25 758 | -67 752 | █ |
| SA4 | | | | | | |
| Istniejący | 2024 | 94 | █ | 72 690 | 113 933 | █ |
| Istniejący | 2025 | 84 | █ | 65 307 | 102 361 | █ |
| Nowy | 2024 | 94 | █ | 101 361 | 115 564 | █ |
| Nowy | 2025 | 84 | █ | 91 065 | 103 826 | █ |
| Inkrementalne | 2024 | 0 | █ | 28 670 | 1 631 | █ |
| Inkrementalne | 2025 | 0 | █ | 25 758 | 1 465 | █ |

5.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Prognozy populacji na lata 2014-2023 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2014-2023.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.10 w latach 2014-2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.804.2024.ZL. z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości dot. przeniesienia substancji czynnej aktywności z programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2022, NCCN 2024 oraz ESMO 2024 dotyczące leczenia zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanałków zbiorczych u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub pazopanibem lub niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem. We wszystkich odnalezionych dokumentach (PTOK 2022, NCCN 2024 oraz ESMO 2024) wskazuje się aktywność jako opcję leczenia w II i kolejnych liniach leczenia raka nerkowokomórkowego. Ponadto wytyczne ESMO wyszczególniają dodatkowo zastosowanie aktywności po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej związanej z receptorem dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-TKI) (np. sunitynibem).

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji leczonej aktywności wyniesie 93 (95% CI: 81 do 107) pacjentów w pierwszym oraz 84 (95% CI: 72 do 98) pacjentów w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ████████ mln złotych w pierwszym roku oraz ████████ mln zł w drugim roku. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o ████████ zł i ████████ odpowiednio w 1. i 2. roku. Spadek wydatków wynika z niższych kosztów diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w dwóch scenariuszach analizy wrażliwości: zakładającym wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami (o 10%) oraz testującym alternatywne założenia dla monitorowania terapii w scenariuszu nowym.

7. Źródła

Publikacje

| | |
|------------------------|---|
| PTOK 2022 | Wysocki P. J, et al. Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the diagnosis and treatment of renal cell cancer; <i>Oncol Clin Pract</i> 2020;16(6):301-330 |
| NCCN 2024 | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer; Version 1.2025 — July 1, 2024 |
| ESMO 2021 | Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2024 Aug;35(8):692-706. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.537. Epub 2024 May 22. PMID: 38788900. |
| NFZ 76/2024/DGL | Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 2 sierpnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju Leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe |
| NFZ 10/2024/DGL | Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia |

8. Załączniki

8.1. Załącznik 1

Tabela 15. Technologie medyczne zawierające substancję czynną aktytynib refundowane¹ w ramach programu lekowego B.10.

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | GTIN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] |
|----------------------------|-------|----------------|----------|----------|----------|
| 1122.0, Aktytynib | | | | | |
| Inlyta, tabl. powl., 1 mg | 56 sz | 05909991004439 | 2456,73 | 2604,14 | 2603,62 |
| Inlyta, tabl. powl., 1 mg | 56 sz | 05909991004460 | 12281,22 | 13018,09 | 13018,09 |

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp 19.08.2024]