



RZECZNIK PRAW PACJENTA

Bartłomiej Chmielowiec

Warszawa, 17 maja 2024 r.

Lista technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

Znak sprawy: RzPP-DSK-WPK.422.1.2024
Osoba do kontaktu: Tomasz Młynarski
Sposób kontaktu: t.mlynarski@rpp.gov.pl, tel. 532 748 013

**Pan
Maciej Miłkowski
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia
ePUAP**

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na pismo z 3 kwietnia 2024 roku (znak: PLR2.4504.434.2024.PT), działając na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹, przedstawiam opinię w zakresie zasadności umieszczenia technologii lekowych ujętych w wykazie z 15 marca 2024 roku na liście technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Przygotowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wykaz zawiera cztery technologie lekowe stosowane w onkologii lub chorobach rzadkich, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2023 roku.

Niniejsza opinia uwzględnia poziom innowacyjności oraz oczekiwane efekty zdrowotne poszczególnych technologii lekowych, biorąc pod uwagę w szczególności takie przesłanki, jak niezaspokojona potrzeba zdrowotna, populacja docelowa, jakość dowodów naukowych, siła interwencji oraz niepewność wnioskowania. Dodatkowo, w ocenie Rzecznika, lista technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności nie powinna być nazbyt wąska. Należy bowiem dążyć do zapewnienia dostępności terapii zgodnych z najbardziej aktualnymi standardami klinicznymi dla jak najszerzej grupy pacjentów chorych na nowotwory złośliwe i choroby rzadkie.

¹ Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.



Uwzględniając powyższe w opinii Rzecznika Praw Pacjenta na liście technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności należy umieścić następujące technologie:

1) Finlee (mezylan dabrafenibu), wskazany do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade glioma, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

Uzasadnienie:

Glejaki o wysokim stopniu złośliwości są bardzo rzadkimi nowotworami w populacji pediatrycznej. Mutację BRAF V600E zidentyfikowano zaś u 6% dziecięcych i młodych dorosłych z HGG. Roczna liczba nowych przypadków została oszacowana na 1-2 rocznie.

Możliwości leczenia są ograniczone – dotąd żadne leki celowane nie zostały zatwierdzone dla pacjentów z pediatrycznym HGG. Jedyną substancją przeciwnowotworową dopuszczoną do stosowania w pediatrycznym HGG jest temozolomid w ramach chemioterapii (do stosowania w chorobie nawrotowej lub postępującej).

W trwającym badaniu jednoramiennym II fazy 41 dzieci z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600E otrzymywało lek Finlee w skojarzeniu z trametynibem. Spośród tych dzieci u 56% osiągnięto całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, która trwała średnio 22 miesiące.

Reasumując, lek Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest skuteczny w zmniejszaniu guzów u dzieci, u których komórki nowotworowe wykazują mutację BRAF V600E. Oceniana technologia została wymieniona jako rekomendowana terapia celowana do stosowania u dzieci z nowotworami centralnego układu nerwowego w wytycznych NCCN 2023 (kategoria zaleceń: 2A). Z kolei francuska agencja HAS wydała zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii. W rekomendacji zwrócono uwagę na brak odpowiedniego leczenia glejaków, które opiera się obecnie na chemioterapiach stosowanych poza wskazaniami, a wskaźniki odpowiedzi i dane dotyczące całkowitego przeżycia są niezwykle niskie. Lek Finlee ma status leku sierocego.

2) Finlee (mezylan dabrafenibu), wskazany do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu

złośliwości (ang. lowgrade glioma, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

Uzasadnienie:

Glejaki pediatryczne o niskim stopniu złośliwości stanowią od 25 do 30% wszystkich dziecięcych guzów OUN. Mutację BRAF V600E zidentyfikowano w 17% dziecięcych przypadkach LGG. Roczna liczba nowych przypadków LGG z tą mutacją u dzieci została na oszacowana 7-10 rocznie. Możliwości leczenia są ograniczone – obecnie refundowane są winkrystyna oraz karboplatyna.

W trwającym badaniu II fazy 110 dzieci z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z mutacją BRAF V600Eotrzymywało albo lek Finlee w skojarzeniu z tramety nibem, albo chemioterapię z karboplatyną i winkrystyną. Głównym kryterium oceny skuteczności był odsetek dzieci, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (u których guz ustąpił lub zmniejszył się) po co najmniej 32 tygodniach leczenia. Stosowanie leku Finlee i tramety nibu wywołało odpowiedź u 47% dzieci, w porównaniu z 11% dzieci otrzymujących karboplatynę i winkrystynę.

Warto wskazać, że również w tym wskazaniu HAS wydała zezwolenie na wcześniejszy dostęp do ocenianej technologii, z tożsamym uzasadnieniem.

3) Tibsovo (iwosydenib), wskazany do stosowania w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną.

Uzasadnienie:

Rokowania pacjentów z AML są na ogół złe. Mutacja dehydrogenazy izocytrynianowej 1 w AML wiąże się zaś z niekorzystnym rokowaniem w nowo zdiagnozowanej i nawrotowej/opornej postaci AML. Roczna liczba nowych przypadków zachorowań na AML z tą mutacją u osób dorosłych niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej została oszacowana na 30-50 rocznie.

Lek Tibsovo oceniono w badaniu z udziałem 146 osób dorosłych z wcześniej nieleczoną AML i mutacją w genie IDH1. Pacjentom podawano lek Tibsovo lub placebo, w obu przypadkach w skojarzeniu z azacytydyną. W badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których wystąpiło „zdarzenie”, rozumiane w ten sposób, że leczenie przestało działać, doszło do nawrotu

lub zgonu. W badaniu wykazano, że lek Tibsovo zmniejszył o 67% odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie – zdarzenie wystąpiło u 64% pacjentów przyjmujących badany lek, w porównaniu z 84% pacjentów przyjmujących placebo. Ponadto pacjenci, którym podawano lek Tibsovo, żyli średnio 24 miesiące po rozpoczęciu leczenia, w porównaniu z 8 miesiącami w przypadku pacjentów, którym podawano placebo. Badanie rejestracyjne było prowadzone w 3 polskich ośrodkach.

Stosowanie leku Tibsovo wydłuża zatem czas przeżycia przed wystąpieniem zdarzenia (leczenie przestało działać, nawrót nowotworu lub zgon), a także całkowity czas przeżycia. Iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną został uwzględniony w wytycznych NCCN 2023 jako preferowana opcja dla analizowanej populacji (kategoria 1). Lek Tibsovo ma status leku sierocego.

W ocenie Rzecznika Praw Pacjenta trzy wskazane powyżej technologie lekowe należy uznać za odpowiednie do umieszczenia na tegorocznej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności. W toku zbierania uwag i propozycji od organizacji pacjentów pozytywne opinie w tym zakresie przekazały nam również Ogólnopolska Federacja Onkologiczna oraz Fundacja OnkoCafe.

Odmienne ocenić należy natomiast lek **Loargys (pegzylarginaza)**, wskazany w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Niedobór arginazy-1 jest rzadką, neurodegeneracyjną, dziedziczną chorobą metaboliczną związaną z podwyższonym poziomem argininy i jej toksycznych metabolitów. Wiąże się ona ze znacznym obniżeniem jakości życia i przedwczesną śmiercią. W przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego zaleca się dietę o niskiej zawartości białka, suplementy diety zawierające niezbędne aminokwasy oraz leki łagodzące inne objawy choroby, w tym obniżające stężenie amoniaku w organizmie.

Lek Loargys porównywano z placebo w badaniu z udziałem 32 osób dorosłych i dzieci z hiperargininemią. Głównym kryterium oceny skuteczności była zmiana stężenia argininy we krwi po 24 tygodniach leczenia. W badaniu wykazano, że stężenie argininy zostało obniżone o 77% pacjentów, u których stosowano Loargys, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo nie odnotowano zmniejszenia stężenia argininy. Wstępne dane zebrane w badaniu wskazują ponadto, że umiejętności motoryczne (chodzenie i stanie) mogą się stabilizować lub stopniowo poprawiać w wyniku długoterminowego stosowania leku,

aczkolwiek nie odnotowano istotności statystycznej. Do ograniczeń badania należą m.in. niereprezentatywność populacji pacjentów w stosunku do warunków rzeczywistych z uwagi na stopień selekcji pod względem wieku oraz wyników badań laboratoryjnych; brak istotnych klinicznie pierwszorzędowych punktów końcowych; pierwszorzędowy punkt końcowy oraz część punktów drugorzędowych mają charakter parametrów farmakodynamicznych i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie; szątkowy charakter informacji na temat jakości życia nie pozwala ocenić wpływu terapii w tym zakresie.

Podkreślenia wymaga również, że w świetle opinii konsultant krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej do tej pory nie odnotowano żadnego przypadku ARG1-D w Polsce (według częstości szacowanej w populacji europejskiej liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce może wynosić 1 przypadek na 3 lata). Jednocześnie przed wdrożeniem opcji leczenia pegzylarginazą konieczne byłoby zweryfikowanie czy laboratoria metaboliczne są przygotowane do zastosowania zwalidowanych metod kontroli stężenia argininy, jak również rozszerzyć katalog świadczeń gwarantowanych o badanie stężenia związków guanidyny w osoczu.

Z poważaniem
Bartłomiej Chmielowiec
RZECZNIK PRAW PACJENTA