RDTL – dostęp do terapii na przykładzie raka tarczycy

Marek Ruchała

Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu

HORMON- chemiczny nośnik informacji przekazywanej pomiędzy komórkami danego organizmu lub wewnątrz danej komórki, działającej poprzez receptor

HORMONY GRUCZOŁOWE

· **Podwzgórze** - liberyny, statyny, dopamina, **oksytocyna, wazopresyna**
· **Przysadka**
- przedni płat- somatotropina, tyreotropina, gonadotropiny, prolaktyna
- tylny płat- oksytocyna, wazopresyna
· **Kora nadnerczy-** kortyzol (glikokortykoidy), androgeny, aldosteron
· **Rdzeń nadnerczy-** adrenalina, noradrenalina, dopamina
· **Tarczyca**- tyroksyna, trójodotyronina, **kalcytonina**
· **Przytarczyce**- parathormon
· **Gonady**
- żeńskie- estrogeny, gestageny (progesteron)
- męskie- testosteron (anabolik)
· **Trzustka**- insulina, glukagon, somatostatyna
· **Nerka**- renina, ertyropoetyna, kalcitrol
· **Grasica**- tymozyna, tymopoetyna, grasicy czynnik humoralny, tymulina tymostymulina
· **Szyszynka**- melatonina, serotonina
· **Łożysko**- gonadotropina kosmówkowa, estrogeny, progesteron

HORMONY TKANKOWE

SPOSOBY DZIAŁANIA HORMONÓW

Autokrynne - hormon oddziałuje na receptory zlokalizowane na komórce, przez którą jest wydzielany

Parakrynne - Działanie hormonów na sąsiadujące z miejscem wydzielania komórki

Endokrynne - hormony mogą oddziaływać na tkanki czy narządy oddalane od źródła produkcji hormonu, gdzie docierają z krwią

Podwzgórze - przysadka – narządy obwodowe

TRH, CRH, GH-RH, Gn-RH

hormony tarczycy

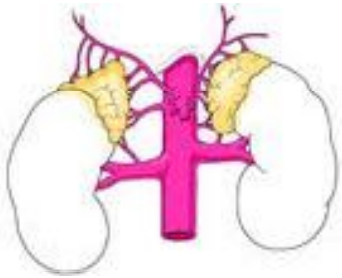
TSH

FSH
LH

estrogeny

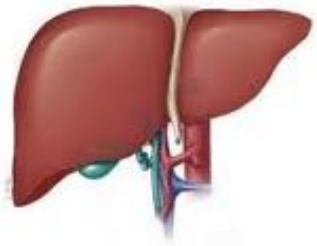
PRL

ACTH

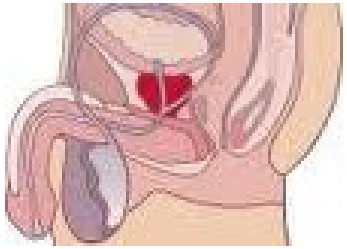


glikokortykosteroidy
androgeny nadnerczowe

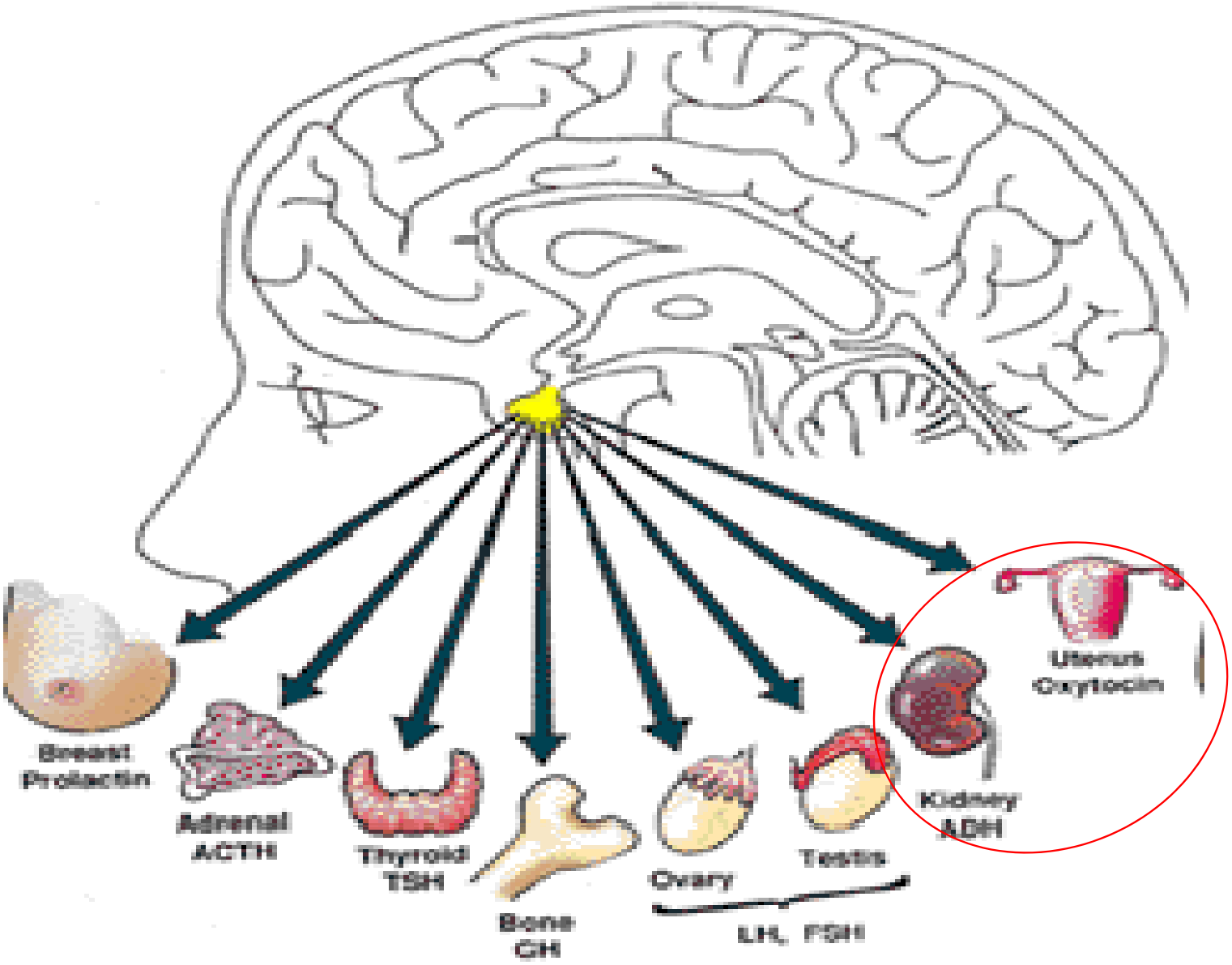
GH

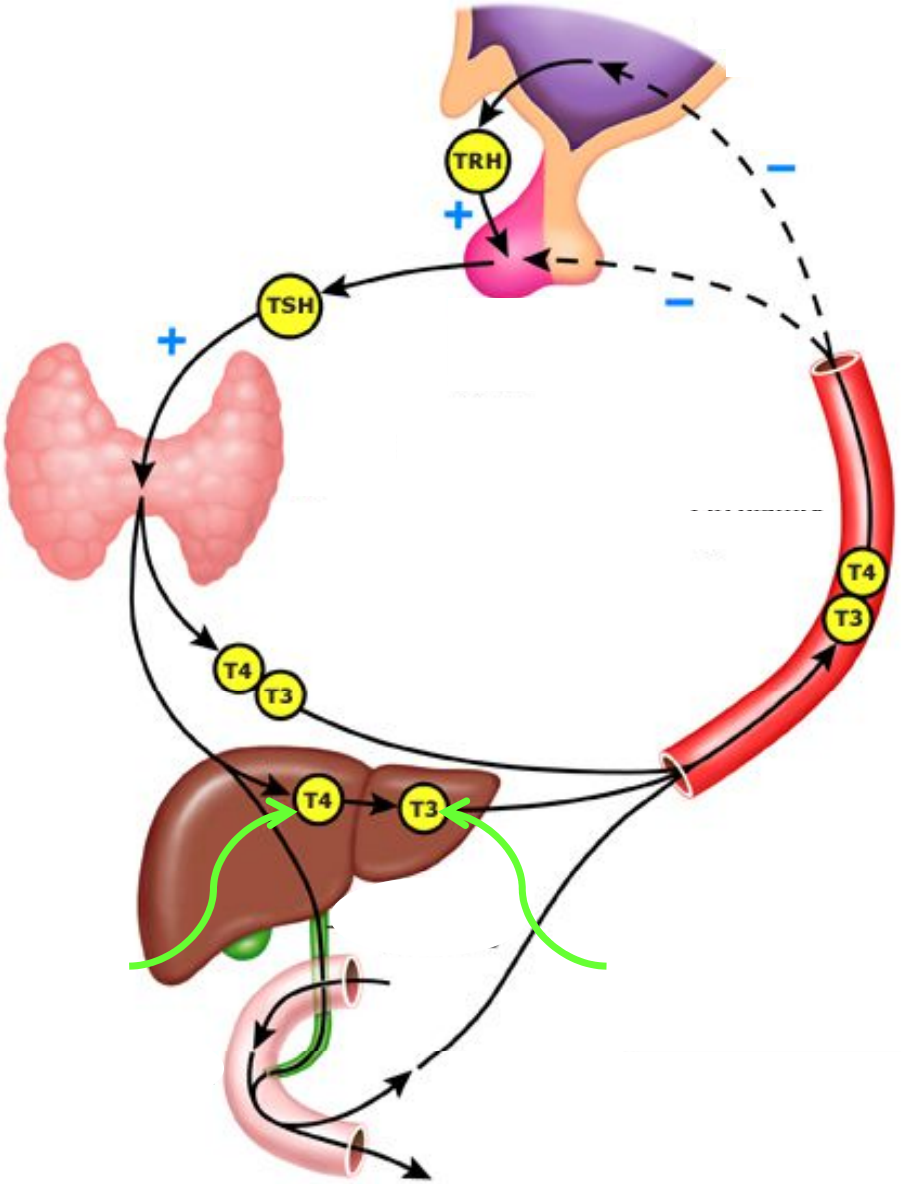


IGF-1

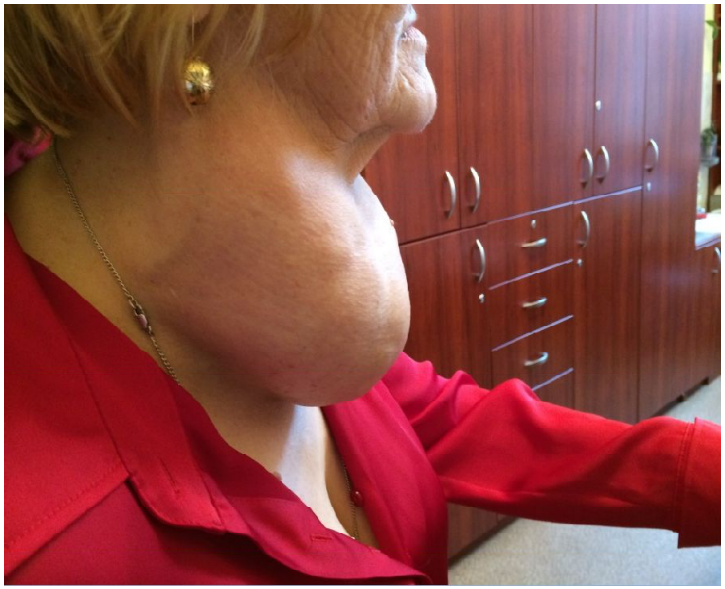


androgeny jądrowe


Breast
Prolactin
Adrenal
ACTH
Thyroid
TSH
Bone
GH
Ovary
Testis
LH, FSH
Kidney
ADH
Uterus
Oxytocin


TRH
+
−
TSH
+
−
T4
T3
T4
T3
T4
T3

Duża częstość zmian wieloogniskowych i wola



Ocena ultrasonograficzna tarczycy

Nadrzędnym celem badania jest ocena **ryzyka złośliwości**

celem wyselekcjonowania zmian do biopsji

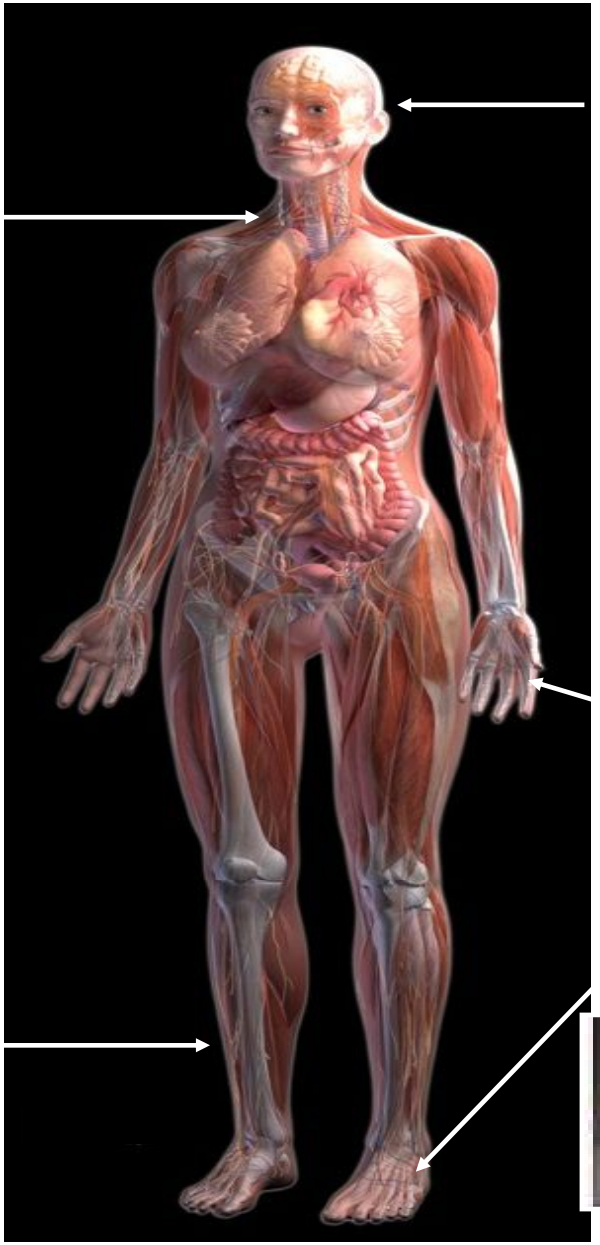
Decyzje terapeutyczne

Chora z ciężką niedoczynnością tarczycy

WOLE

początkowo miąższowe

ze szmerem naczyniowym



ORBITOPATIA TARCZYCOWA

wytrzeszcz gałek ocznych,

zapalenie spojówek,

podwójne widzenie,

obrzęk powiek,

zapalenie rogówki

AKROPACHIA

w obrębie dłoni i stóp

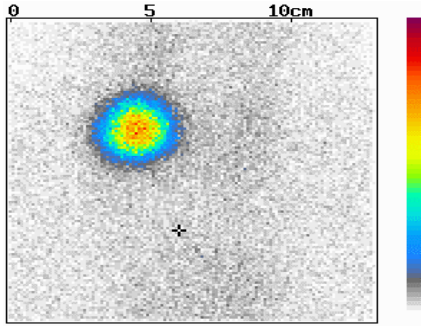
rozrost podokostnowy kości paliczków

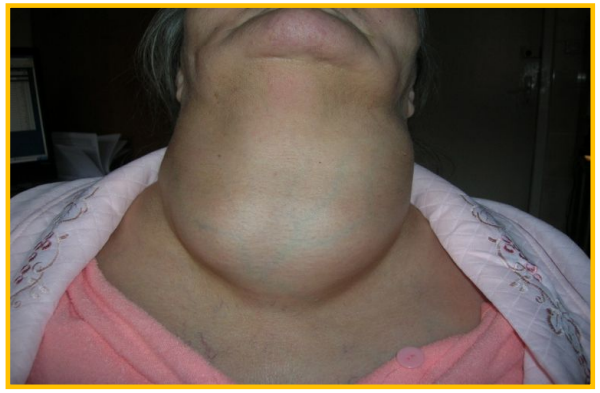
obrzęk tkanki podskórnej

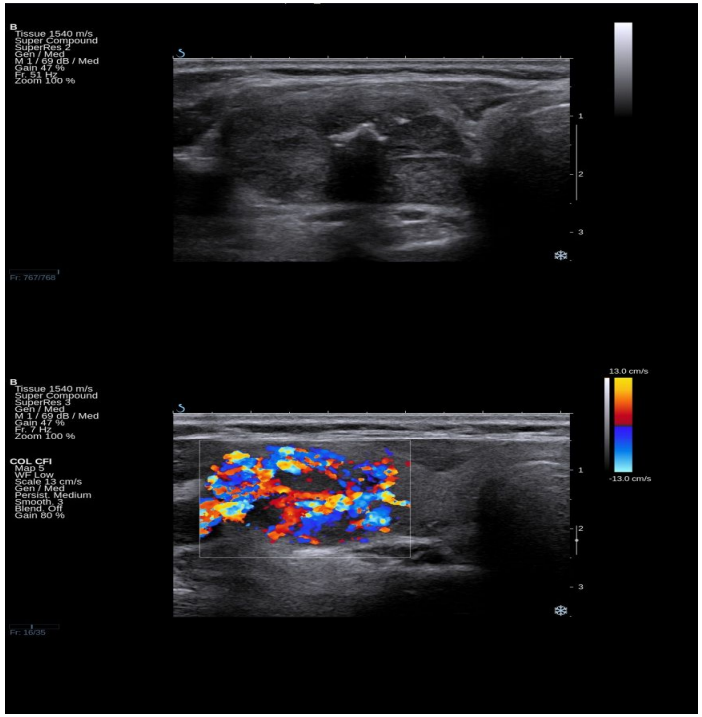
OBRZĘK PRZEDGOLENIOWY

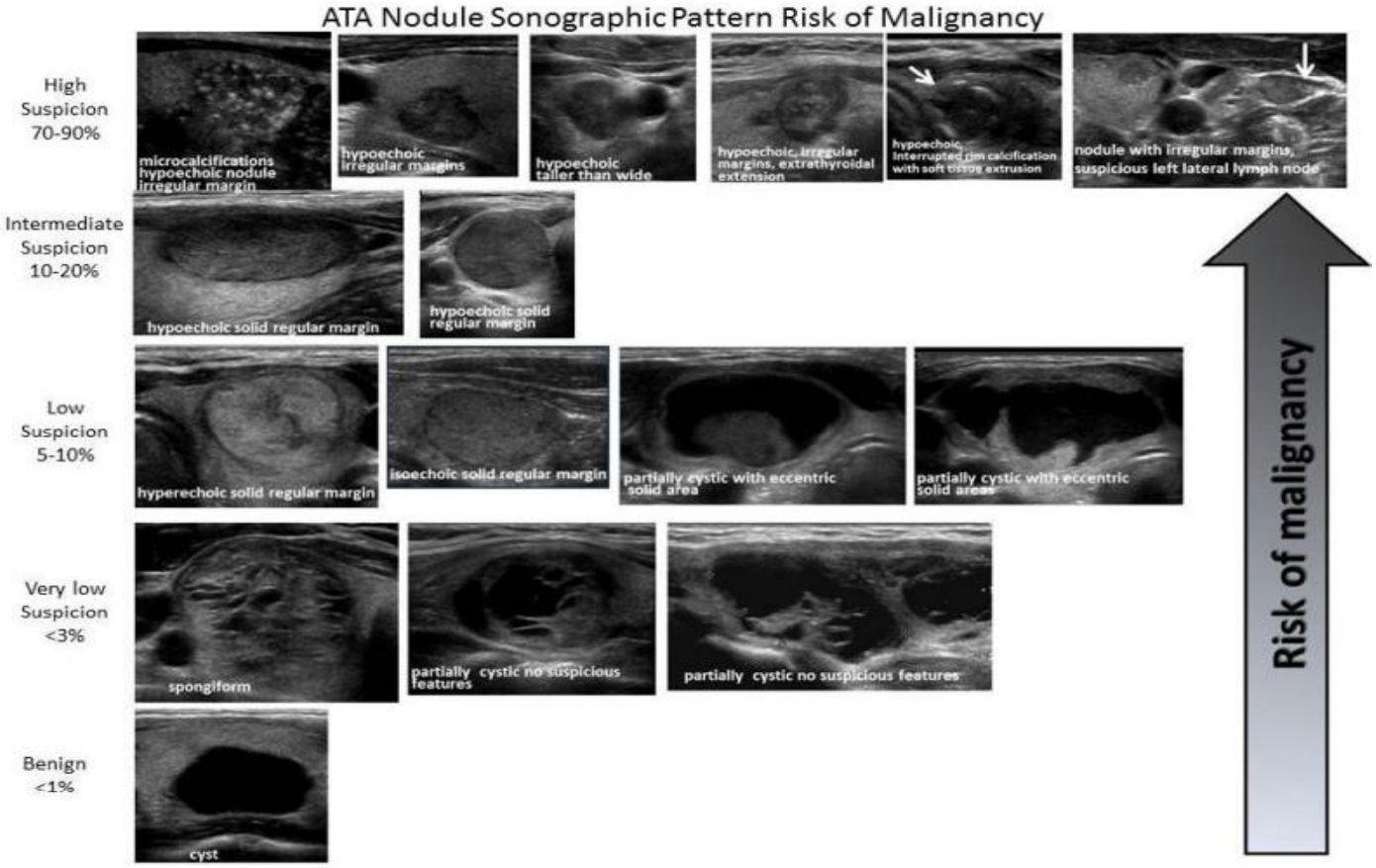
(„skórka pomarańczy”)

Wole guzkowe nadczynne lub guz autonomiczny





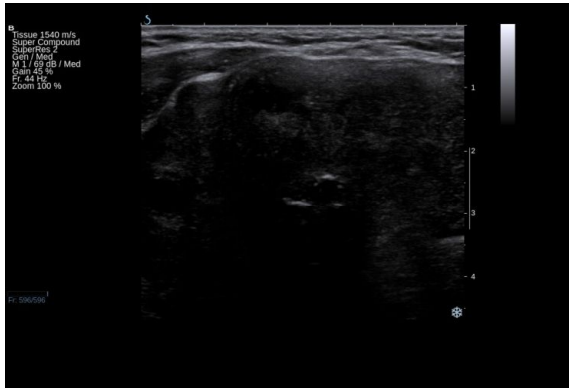


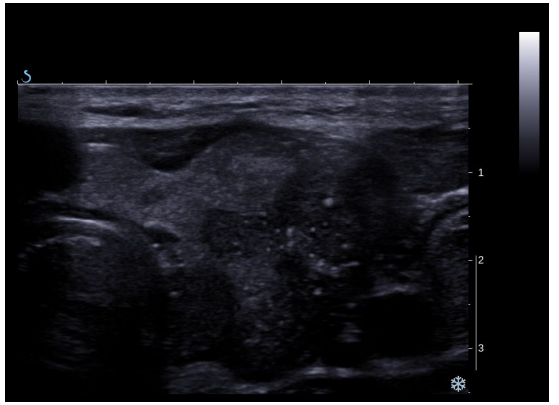


ATA nodule sonographic patterns and risk of malignancy

Rak Tarczycy

- ***Częstość*** występowania zmian złośliwych w wolu guzkowym wynosi od 1-26.7%, w zależności od stopnia zaopatrzenia w jod (w Polsce 3-5%)
- ***Rodzaje:***
- ***Zróżnicowany rak tarczycy***
  - **rak brodawkowaty (ok. 75%);**
  - **rak pęcherzykowy (10-15%),**
- ***Rak niskozróżnicowany***
- ***Rak anaplastyczny***
- ***Rak rdzeniasty***



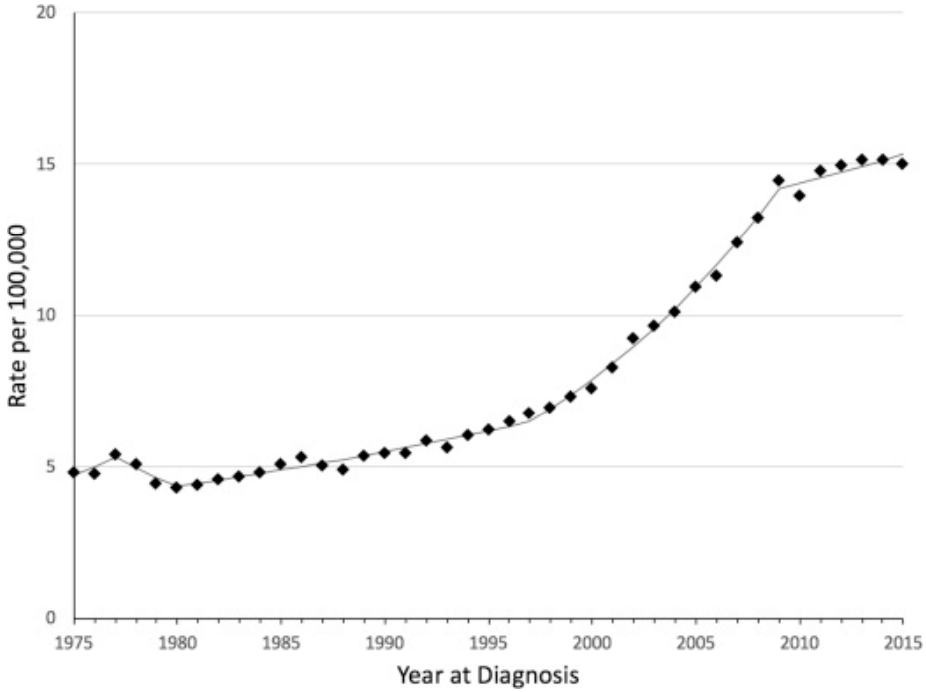


Zróżnicowany Rak Tarczycy

Wywodzi się z komórek pęcherzykowych tarczycy

- stanowi ponad 90% raków tarczycy

- **Rak brodawkowaty (większość)**
  - Warianty (klasyczny, pęcherzykowy, wysokomórkowy, rozlany szkliwiejący, oksyfilny)
- **Rak pęcherzykowy**
  - Warianty minimalnie inwazyjny, szerokoinwazyjny, oksyfilny)



Trends in total thyroid cancer age-adjusted incidence (SEER-9) from 1975 to 2015. Rates are per 100,000 and age-adjusted to the 2000 US Standard Population (Census P25 – 1130).

Regression lines are calculated using the Joinpoint Regression Program Version 4.6, February 2018, National Cancer Institute.

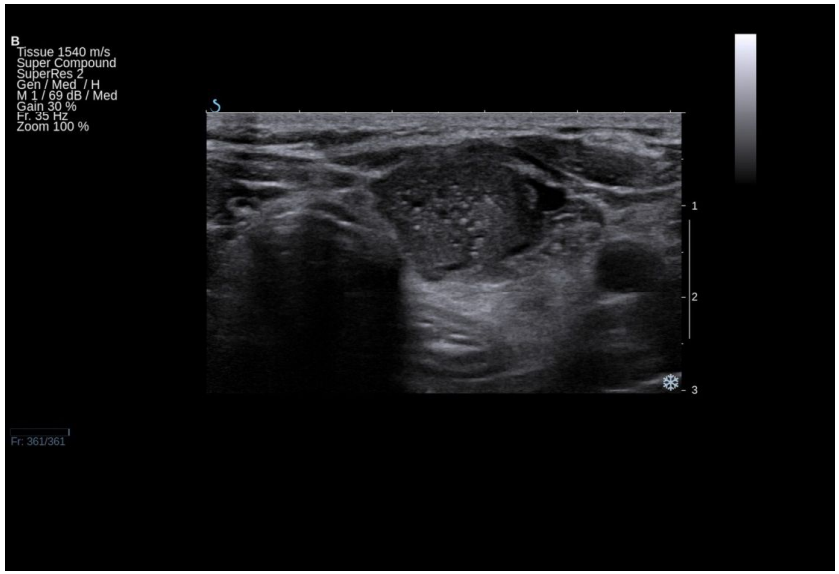
Data from Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, editors. SEER cancer statistics review, 1975-2015. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ , based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER Web site.

American Thyroid Association (ATA): Cele Leczenia Zróżnicowanego Raka Tarczycy

Adapted from American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, et al. *Thyroid*. 2009;19:1167-1214.

Rak rdzeniasty

Rak rdzeniasty tarczycy



- Różny od pozostałych raków tarczycy
- Wywodzi się z komórek okołopęcherzkowych C a nie z komórek tarczycy
- Jest guzem neuroendokrynnym
- Odmienny sposób postępowania
- Głównym markerem nowotworu jest **kalcytonina**, pomocny także antygen karcynoembrionalny **(CEA)**
- Nowotwór o stosunkowo wolnym tempie wzrostu
- **60-80% pacjentów** w momencie diagnozy posiada

  przerzuty węzłowe i/lub odległe (do wątroby, płuc, kości)

Rak rdzeniasty tarczycy

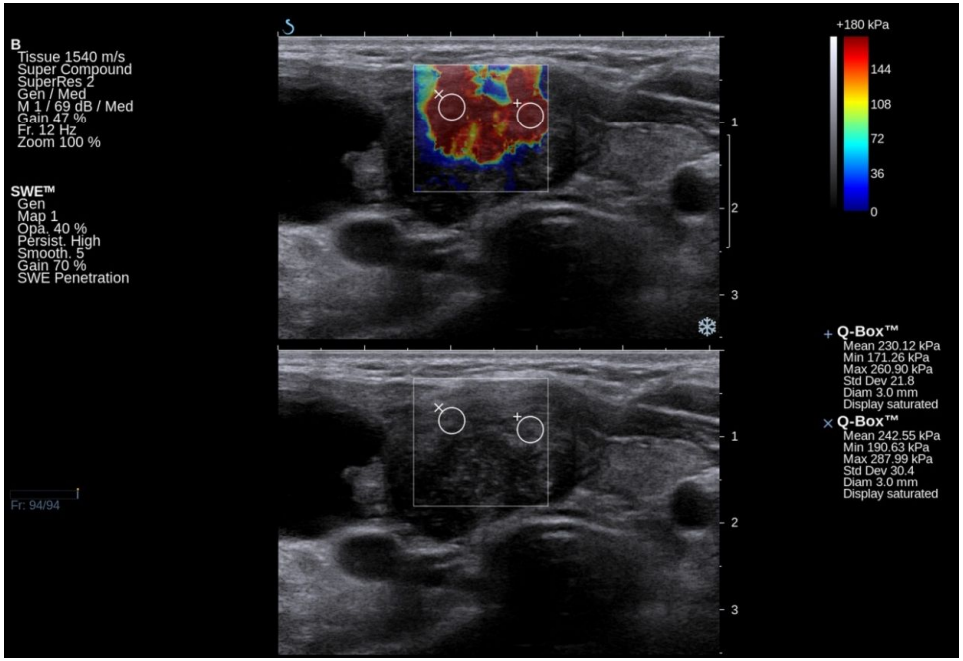
- **Sporadyczny** - występuje w 75-80% przypadków większości- częściej po 50rż – 60rż z minimalną przewagą kobiet, głównie pojedyncza zmiana
- **Dziedziczny** – 20-25% dziedziczonym autosomalnie dominująco. występuje jako (częściej dwu lub wieloogniskowy):

  - **rodzinny rak rdzeniasty tarczycy** – bez towarzyszących chorób endokrynologicznych

  - **część zespołu mnogiej gruczolakowatości** wewnątrzwydzielniczej (multiple endocrine neoplasia – MEN): MEN 2A i MEN 2B,

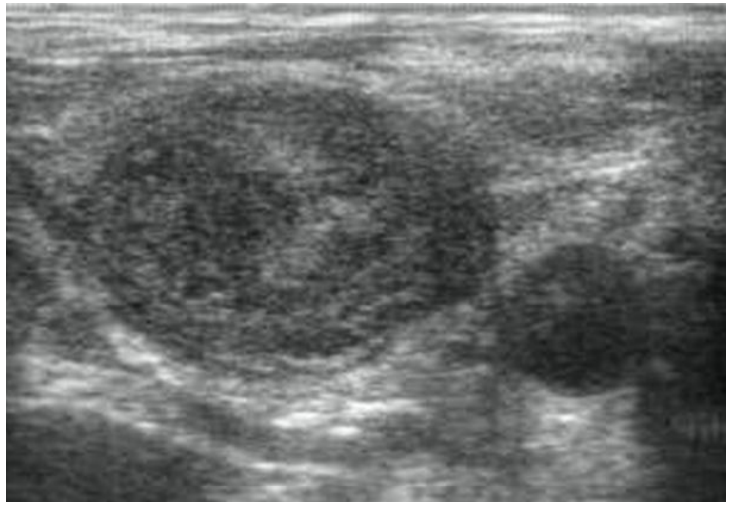
Rak rdzeniasty tarczycy - objawy

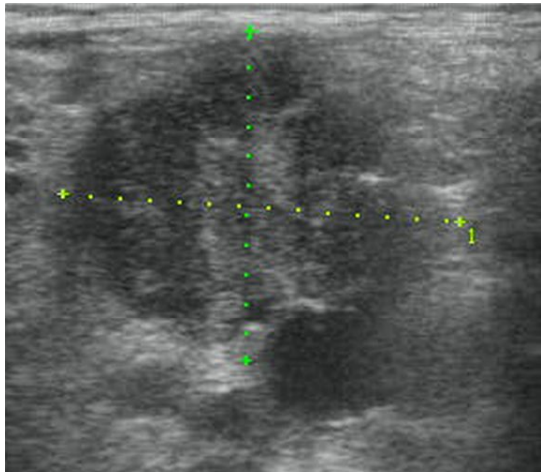
- Nagłe powiększenie tarczycy – wyczuwalny guz/guzy niekiedy bolesny
- Chrypka
- Trudności w przełykaniu
- Przy wysokim poziomie kalcytoniny – biegunka, flush,
- Powiększenie okolicznych węzłów chłonnych (50%) pacjentów
- W późnych stadiach przerzuty (głównie płuca wątroba, kości i nadnercza)



Rak rdzeniasty tarczycy - rozpoznanie

- Badanie palpacyjne
- USG tarczycy i węzłów chłonnych
- Biopsja cienkoigłowa guza i węzłów
- Badanie immunohistochemiczne na ekspresję kalcytoniny
- Oznaczenie kalcytoniny i CEA
- Histopatologia
- Badanie w kierunku mutacji RET





Rak rdzeniasty tarczycy - leczenie

- U chorych z ogniskiem >1cm - całkowita tyreoidektomia z ekstensywną limfadenektomią skutkuje całkowitym wyleczeniem u **15-40%** pacjentów
- Najnowsze wytyczne ATA zalecają **selektywne** usunięcie podczas pierwszej operacji węzłów chłonnych podejrzanych wykrytych w przedoperacyjnym badaniu USG
- Radioterapia? Mało skuteczna
- Inhibitory kinazy tyrozynowej

Barber J. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6077-84
Kloos RT. Thyroid 2009;19:565-612

Rak rdzeniasty tarczycy – po operacji

- **Włączenie leczenia LT4 w dawkach substytucyjnych!!!**
- **Konieczna ocena mutacji protoonkogenu RET**
- Ocena pacjenta dopiero **3-6 miesięcy po pierwszym zabiegu**, ze względu na:
  - Produkcję kalcytoniny (CT) przez tkanki zmienione zapalnie po zabiegu (niewiarygodna ocena)
  - Długi okres półtrwania antygenu carcinoembrionalnego (CEA)
  - Obrzęk pooperacyjny i trudności w ocenie USG

Barber J. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6077-84
Kloos RT. Thyroid 2009;19:565-612

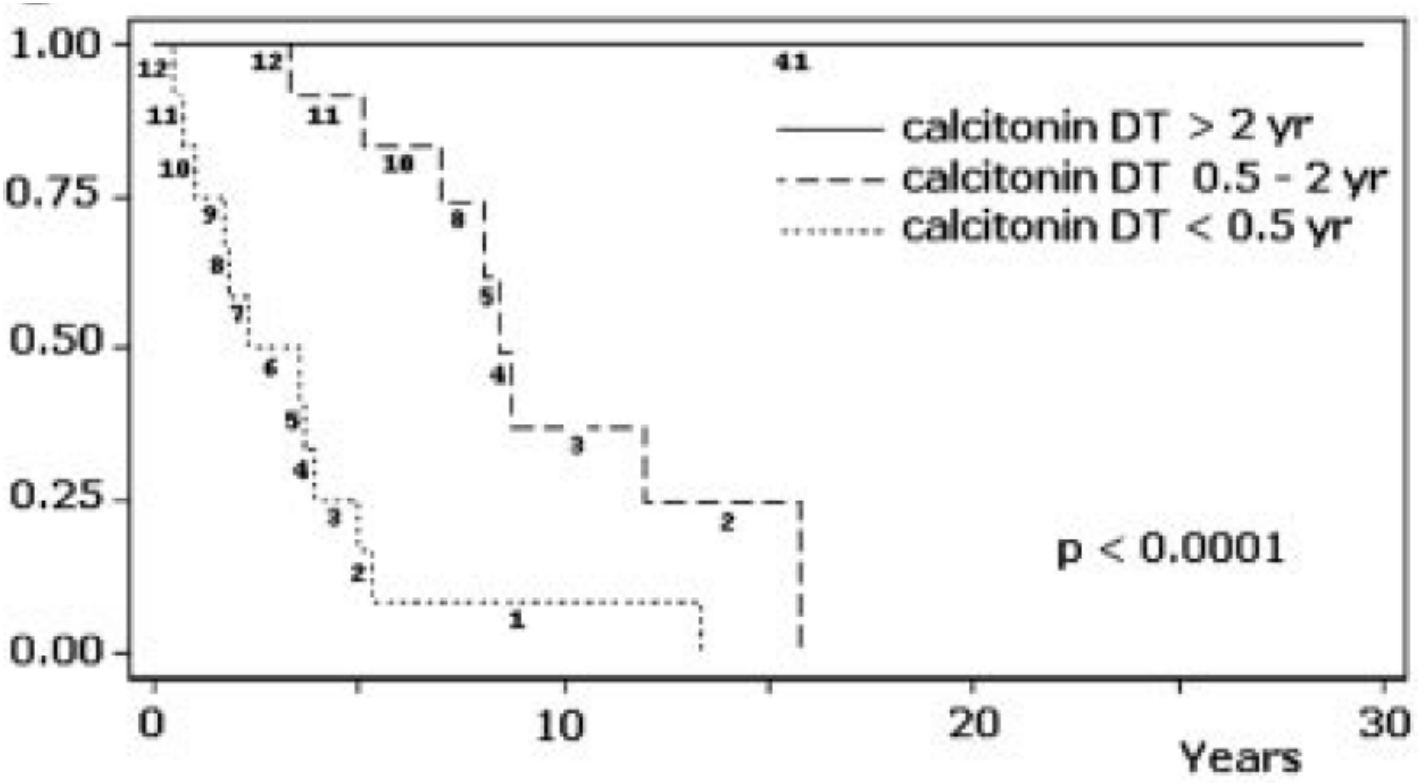
Rak rdzeniasty tarczycy – po operacji

- Ocena markerów i USG **po 6 miesięcy od zabiegu**, a **kolejne w odstępach 6-12 miesięcy** w zależności od stężenia markerów. Istotny czas podwojenia (DT) w ocenie postępu choroby
- Ocena stężenia kalcytoniny (CT)
- Ocena antygenu carcinoembrionalnego (CEA)
- Badanie USG z oceną węzłów chłonnych
- Niekiedy Scyntygrafia receptorowa
- Niekiedy PET

Barber J. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6077-84
Kloos RT. Thyroid 2009;19:565-612

Rak rdzeniasty tarczycy – rokowanie

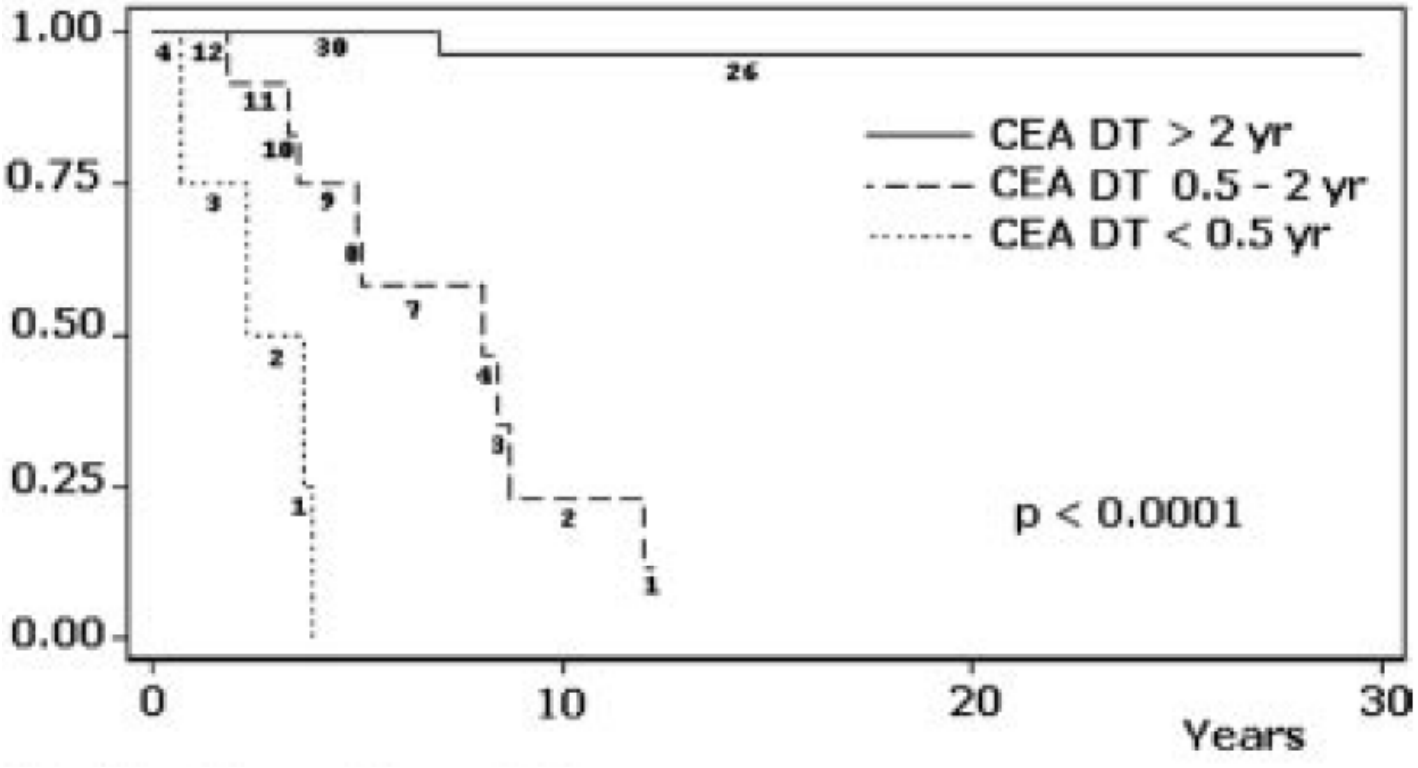
Czas podwojenia CT a przeżywalność



Barbet J. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6077-84

Rak rdzeniasty tarczycy – rokowanie

Czas podwojenia CEA a przeżywalność

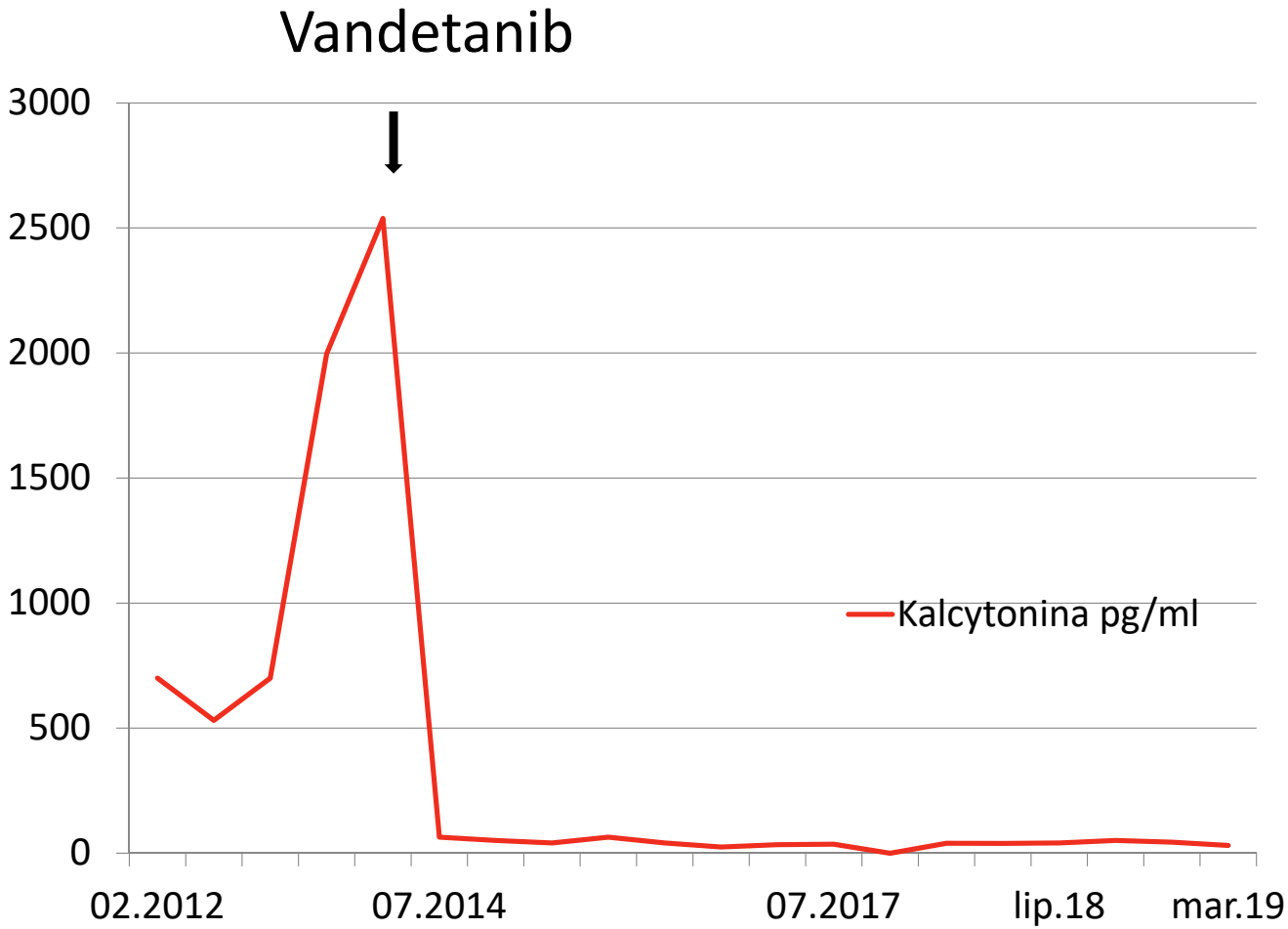


Barbet J. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6077-84

Rak rdzeniasty co dalej?
Vandetanib (ZD6474)

- Doustny inhibitor kinazy tyrozynowej receptora śródbłonkowego czynnika wzrostu (**VEGFR**) oraz receptora naskórkowego czynnika wzrostu (**EGFR**)
- Hamuje fosforylację kinazy **RET** - skuteczny w MTC
- Osiągalny od 2012 roku – nie refundowany
- Od stycznia 2018 – możliwa terapia ratunkowa

Wells SA Jr, et al. J Clin Oncol 2010;28:767-72


Vandetanib
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Kalcytonina pg/ml
02.2012
07.2014
07.2017
lip.18
mar.19

Ratunkowy dostęp do technologii lekowych

Podstawa prawna:

- Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 1200), która wprowadziła do ustawy Rozdział 3a „Ratunkowy dostęp do technologii lekowych”.

Cel RDTL:

Ratowanie zdrowia i życia jednostkowego pacjenta z określoną zaawansowaną chorobą pod warunkiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia, wyczerpania wszystkich możliwych metod…

Ratunkowy dostęp do technologii lekowych

„W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne **dla ratowania życia lub zdrowia** świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już **wyczerpane** u danego świadczeniobiorcy **wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych**, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.”

Art. 47e. Wniosek o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL

Wniosek zawiera:

- Oznaczenie świadczeniodawcy składającego wniosek, z podaniem nazwy (firmy), adresu albo siedziby, numeru NIP lub REGON;
- miejsce udzielania świadczeń opieki zdrowotnej u danego świadczeniodawcy;
- imię i nazwisko oraz numer prawa wykonywania zawodu lekarza specjalisty w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy;
- imię i nazwisko świadczeniobiorcy; numer PESEL świadczeniobiorcy lub inne ID
- informację, czy wniosek jest **składany po raz pierwszy, czy dotyczy kontynuacji leczenia,**
- wskazanie choroby lub problemu zdrowotnego i ich oznaczenie według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz opis stanu klinicznego świadczeniobiorcy;

- nazwę leku i nazwę powszechnie stosowaną leku oraz jego postać farmaceutyczną, moc, ilość i sposób dawkowania oraz numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

- planowany okres terapii lub liczbę cykli leczenia;

- opis przebiegu **dotychczasowego leczenia wraz z podaniem stosowanych leków, ich mocy, sposobu dawkowania i określeniem czasu ich stosowania oraz jego efektów, wskazujących jednoznacznie, że zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania**
- **Potwierdzenie skuteczności leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej** – w przypadku kontynuacji leczenia (3 miesiące)

- **Wskazanie wartości netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wraz z jej uzasadnieniem;**

- Określenie okresu wnioskowanej terapii albo liczby cykli leczenia, jednak w wymiarze **nie dłuższym niż trzymiesięczna terapia albo trzy cykle leczenia**;

- Datę sporządzenia wniosku oraz podpis i pieczęć świadczeniodawcy i lekarza, o którym mowa w pkt 3.

- Do wniosku dołącza się **opinię konsultanta krajowego lub konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy**, która zawiera ocenę zasadności zastosowania produktu leczniczego
- Wniosek wraz z opinią, o której mowa w ust. 2, składa się w postaci papierowej lub elektronicznej.

- Wniosek rozpatruje się w terminie nie dłuższym niż 14 dni od dnia otrzymania kompletnego wniosku, z wyjątkiem przypadków, o których mowa w **art. 47f *obowiązek uzyskania opinii Agencji***

Czy RDTL na pewno daje możliwości szybkiego/ratunkowego dostępu do leku?

Procedura uzależniona od wielu podmiotów w tym Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

W przypadku negatywnej opinii AOTMiT Minister Zdrowia odmawia wydania zgody na RDTL

Wniosek i odmowa MZ z września 2018 r.

Pacjent lat 58 z rakiem pęcherzykowym tarczycy z niejodochwytnymi przerzutami do płuc i kości- wniosek o terapię Sorafenibem:

Minister Zdrowia odmawia wydania zgody:
„ ...rozpatrując niniejszą sprawę...Minister Zdrowia ustalił, iż lek Nexavar posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej... Lek ten jest dostępny w obrocie na terenie Polski.

W dniu 9 lutego 2015 r ., na podstawie art. 35 ust. 6 pkt 2 ustawy o refundacji, Prezes Agencji wydał rekomendację nr 9/2015, w której **nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych** leku Nexavar we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Wskazanie obejmuje leczenie raka tarczycy o utkaniu pęcherzykowym, z komórek Hurtle'a oraz raka brodawkowatego.

…Przyjmując powyższe…., **stwierdzając brak zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej Sorafenib…** Minister Zdrowia odmawia wydania zgody na pokrycie kosztów leku Nexavar, we wskazaniu rak pęcherzykowy tarczycy, przerzuty do płuc i kości na potrzeby świadczeniobiorcy”

Pacjent został pozbawiony możliwości terapii…. **”ratunkowej niezbędnej dla ratowania życia lub zdrowia”…**

Dostęp do terapii ratunkowej uzależniony nie tylko od AOTMiT, ale także **od firmy farmaceutycznej**

Zgodnie z art. 47 f ust. 7 o świadczeniach, Minister Zdrowia odmawia wydania zgody w odniesieniu do leku w danym wskazaniu, gdy:

„ **podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w terminie określonym w art. 47 f ust. 4 ustawy o świadczeniach”**

„została wydana rekomendacja, o której mowa w art. 35 ust 6 ustawy z dnia 12 maja 2011 r”

art. 35 ust. 6
Prezes Agencji, na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, przygotowuje rekomendację w zakresie:

1) objęcia refundacją danego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego albo

2) niezasadności objęcia refundacją danego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego.

„ **została wydana decyzja o odmowie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu, o której mowa a art. 11 ustawy o refundacji, w odniesieniu do danej substancji czynnej w tym wskazaniu.”**

Czy RDTL na pewno daje możliwości szybkiego/ ratunkowego dostępu do leku?

Nadmierne sformalizowanie procedury,

brak dokładnie sprecyzowanych zasad składania wniosku.

Wniosek o wydanie zgody na pokrycie **kosztów leku Lenvatinib** w zalecanej dawce 24mg, złożony w lutym 2019 r: dla pacjenta z rakiem brodawkowatym tarczycy, **z niejodochwytnymi i nieoperacyjnymi przerzutami do płuc i węzłów chłonnych.**

Odpowiedź MZ - wezwanie wnioskodawcy do uzupełnienia braków formalnych i złożenia dwóch osobnych wniosków o wydanie zgody na pokrycie **kosztów leku Lenvima osobno dla dawki 10mg oraz dawki 4 mg.**

Po uzupełnieniu i odesłaniu wniosku, kolejna odpowiedź MZ:

wezwanie do uzupełnienia braków formalnych: **podanie ceny leku w pln, po przeliczeniu kursu funta brytyjskiego**

Wnioskodawca nadal oczekuje na decyzję MZ. Pacjent czeka na leczenie

Czy RDTL na pewno daje możliwości szybkiego/ ratunkowego dostępu do leku?

MZ może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jako kontynuację leczenia w sytuacji:

„**potwierdzenia przez lekarza specjalistę w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy skuteczności leczenia świadczeniobiorcy lekiem, którego dotyczyła pierwsza zgoda.”**

Zgoda na leczenie lub kontynuację jest wydawana na okres terapii nie dłuższy niż: 3 miesiące lub 3 cykle leczenia

- w okresie 3 miesięcy terapii, należy złożyć kolejny wniosek (ustawowo przewidziany czas odpowiedzi ze strony MZ to **14 dni**),

- **czas potrzebny na uzyskanie opinii konsultanta wojewódzkiego lub krajowego** ,

- formalny **czas doręczenia wniosku** do odpowiednich osób,

Najpóźniej, po 2 miesiącach terapii należy wykonać badania potwierdzające skuteczność terapii –**za krótki czas obserwacji**, dla wielu schorzeń, na ocenę skuteczności leczenia.

Często po 3 miesiącach leczenia nie wiadomo co dalej…

Realne ryzyko przerwy w terapii w czasie oczekiwania na kolejną zgodę

Pacjent nie może decydować w żaden sposób o przebiegu leczenia uzależnionego od biurokracji

Pacjent nie ma możliwości odwołania się od decyzji MZ, nie jest stroną w postępowaniu administracyjnym

Czy RDTL spełnia swoje podstawowe założenia?

Czy daje możliwość szybkiego-ratunkowego dostępu do leku?

Jednak warto… Pacjentka 1

Pacjentka z rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) zdiagnozowanym w 2014 roku; nowotwór pierwotnie rozsiany, ogniska przerzutowe w wątrobie, kościach, węzłach chłonnych, w okolicy stoku. Stan po radioterapii zmian w głowie metodą CyberKnife w 2016 r.

Wandetanib w ramach RDTL:

Kalcytonina:

08.2018: 16130,00 pg/ml

09.2018: 12520,00 pg/ml

03.2019: 12440,00 pg/ml

Stabilizacja choroby w badaniach obrazowych

Pacjentka 2

RRT (pT4N1bM0), *ro*zpoznanie choroby: 01.2018;

nieoperacyjny nowotwór z przerzutami do węzłów chłonnych

Wandetanib w ramach RDTL:

Kalcytonina:

08.2018: 2000,00 pg/ml

10.2018 : 1853,00 pg/ml

Regresja wielkości masy przerzutowej po stronie prawej szyi. Po stronie prawej na granicy pól II i III, bocznie od CCA, masa przerzutowa: **27x17x40mm** (**poprzednio 34x19x 45mm**)., **(V=9,18ml/14,54ml)**

pozostałe zmiany – stabilne w badaniach radiologicznych

Pacjentka 3

Pacjentka z RRT z przerzutami do węzłów chłonnych i wątroby.

Wandetanib w ramach RDTL od 01.2019 r

Kalcytonina:

12. 2018: 7049 pg/ml

03. 2019 3058 pg/ml

04. 2019 1856 pg/ml

Art. 47i. *Finansowanie kosztu leku*

1. Koszt leku jest pokrywany przez Fundusz w **wysokości wynikającej z rachunku lub faktury dokumentującej zakup leku**, ale nie wyższej niż kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody

2. Kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Dziękuję za uwagę!