



RZECZPOSPOLITA POLSKA

Rzecznik Praw Dziecka

Mikołaj Pawlak

Warszawa, 24 maja 2021 roku

ZSS.422.15.2021.KS

**Pan
Adam Niedzielski
Minister Zdrowia**

Szanowny Panie Ministrze,

stosownie do art. 10a ust. 1 oraz art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 6 stycznia 2000 r. o Rzeczniku Praw Dziecka (t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 141) zwracam się z prośbą o podjęcie wszelkich działań na rzecz zapewnienia dzieciom z oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną dostępu do refundowanego leczenia ostatniej szansy jaką jest immunoterapia CAR-T cells.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – acute lymphoblastic leukemia) jest najczęstszym nowotworem u dzieci. Występuje pięciokrotnie częściej niż ostra białaczka szpikowa. Najczęściej chorują dzieci w wieku 4-5 lat. U pacjentów po 18 r.ż. stanowi 15-20% przypadków ostrych białaczek. Przebieg kliniczny, a także odpowiedź na leczenie i rokowanie są odmienne u dorosłych i dzieci. Wynika to przede wszystkim z uwarunkowań genetycznych decydujących w głównej mierze o obrazie choroby, wieku zachorowania i wrażliwości na różne formy terapii¹. Spośród wszystkich chorób nowotworowych wieku dziecięcego ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 30%. Jeśli założymy, że w Polsce mamy populację 7,5-8 mln dzieci i młodzieży w wieku 0-18 lat, ostra białaczka limfoblastyczna będzie stanowić od 250-350 zachorowań rocznie. Choroba ta ma przebieg ostry i szybko postępujący - bez leczenia pacjent nie ma szans na przeżycie². Pomimo znacznych postępów, jakie dokonują się w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL), długotrwałe przeżycie nadal jest niezadowalające

¹ M. Cioch, Ostra białaczka limfoblastyczna, podyplomie.pl., Źródło: <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/695,ostra-bialaczka-limfoblastyczna> (dostęp 18.05.2021)

² Prof. K. Derwich z Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu, „Głos Pacjenta Onkologicznego” nr 1, luty 2020



w przypadku nawrotowej lub opornej choroby i osiąga zaledwie 15-20% wśród pacjentów pediatrycznych³.

W Polsce ze środków publicznych we wskazaniu *ostra białaczka limfoblastyczna* są obecnie refundowane w ramach programu lekowego: dazatynib, ponatynib, blinatumomab (BLIN) i inotuzumab ozogamycyny, a także leki w ramach katalogu chemioterapii oraz świadczenia Jednorodnych Grup Pacjentów (tu różne opcje przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych).

Terapia CAR-T to obecnie najbardziej nowoczesna i zawansowana technologicznie forma immunoterapii, dedykowanej pacjentom z opornymi na leczenie lub nawracającymi nowotworami, w tym z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B u dzieci. Terapia ta jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej, w tym także w krajach o zbliżonych PKB do Polski (takich jak Czechy, Chorwacja, Słowenia, Grecja, Portugalia czy Rumunia).

W przypadku dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną terapia CAR-T jest leczeniem ostatniej szansy - jest stosowana w przypadku, w którym wszystkie dostępne inne terapie i formy leczenia zawiodły i nie ma innych szans na uratowanie życia małego dziecka.

Terapia CAR-T u dzieci z ww. rozpoznaniem nie jest refundowana w Polsce. Koszty tego leczenia obecnie są pokrywane z środków prywatnych, pochodzących ze zbiorów i darowizn, etc.

Pierwszym małym pacjentem, któremu 3 marca 2020 r. podano limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym, był 11-letni wówczas chłopiec, który siedem lat walczył z chorobą i w leczeniu którego wyczerpano już wszystkie inne opcje terapeutyczne. Terapię CAR-T zastosowano wobec tego pacjenta w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, która jako pierwsze w Polsce przeszła w 2019 r. proces certyfikacji potwierdzający gotowość do leczenia terapią genową CAR-T pacjentów pediatrycznych. 6 lipca 2020 r. poinformowano o skutecznym leczeniu tego pacjenta. Pani prof. Bernarda Kazanowska, I zastępca kierownika kliniki, wskazała przy tej okazji, że *„większość pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną dobrze odpowiada na leczenie konwencjonalne, jednak u części z nich, wykazujących cechy złego rokowania, wznowy następują szybko. Dla około 15-20 dzieci rocznie nie mamy w tym momencie żadnych rozwiązań terapeutycznych, które dawałyby szansę na wyleczenie. Metoda CAR-T*

³ A. Nowicka, Terapia CAR-T lepsza niż BiTEs? – porównanie nowoczesnych metod immunoterapii na podstawie dotychczasowych doświadczeń, Źródło: <https://onkologia-dziecieca.pl/terapia-car-t/artukul/id/3618-terapia-car-t-lepsza-niz-bites-porownanie-nowoczesnych-metod-immunoterapii-na-podstawie-dotychczasowych-doswiadczen> (dostęp 18.05.2021 r.)

*jest dla nich bez wątpienia nadzieją*⁴. W klinice tej dwoje kolejnych dzieci miało podane komórki w listopadzie ub.r., a jedno dziecko w styczniu 2021 r. Jak poinformował Pan prof. Krzysztof Kałwak, zastępca kierownika kliniki, „*u wszystkich, u których możemy to już ocenić, obserwujemy głęboką remisję choroby na poziomie molekularnym*”⁵.

Zdaniem Pana prof. Jana Styczyńskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, obecnie najważniejszym problemem onkologii dziecięcej w Polsce jest zapewnienie odpowiednich środków finansowych na nowoczesne leczenie w przypadku nawrotów choroby. W tym kontekście konsultant krajowy wskazuje m.in. na znikomą dostępność m.in. do terapii CAR-T⁶. Zdaniem konsultanta CAR-T może być może największym i najważniejszym postępowaniem w terapii przeciwnowotworowej w ostatnich kilkudziesięciu latach⁷.

Do terapii CAR-T pozytywnie odniosła się Agencja Badań Medycznych, która postanowiła przekazać 100 mln zł na program mający na celu opracowanie i wprowadzenie do Polski na szeroką skalę CAR-T cells, mającej szczególne znaczenie w przypadku leczenia białaczek najmłodszych pacjentów. ABM podała, że „terapia komórkami CAR-T jest najbardziej zaawansowaną i spersonalizowaną technologią stosowaną w leczeniu hematoonkologicznym, która polega na wytworzeniu dla każdego pacjenta leku na bazie jego własnych limfocytów. Wykorzystanie układu odpornościowego do walki z nowotworem polega na pobraniu od pacjenta limfocytów T, które są następnie modyfikowane genetycznie w laboratorium. Gen ten koduje wytwarzanie przez limfocyt T receptora rozpoznającego specyficzne antygeny komórek nowotworowych. Dla przykładu dzięki terapii komórkami CAR-T Z można uzyskać całkowitą remisję u ok. 90 proc. chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, przy czym remisja u ok. 50 proc. pacjentów ma charakter trwały. W przypadku innych terapii szansa wyleczenia takich pacjentów jest bliska zera. Dofinansowanie przekazane przez Agencję Badań Medycznych ma umożliwić prowadzenie

⁴ Źródło: Puls Medycyny <https://pulsmedycyny.pl/11-latek-wyleczony-z-ostrej-bialaczki-limfoblastycznej-dzieki-terapii-car-t-995914>

⁵ Prof. Kałwak: Terapia CAR-T dla dorosłych, ale dla dzieci już nie. Gdzie tu logika? IB/Rynek Zdrowia 04 lutego 2021 18:36

⁶ Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Onkologia dziecięca w Polsce – stan obecny, osiągnięcia i potrzeby, „Głos Pacjenta Onkologicznego” nr 1, luty 2020

⁷ CAR-T a sprawa polska, Medexpress 2020-12-04 10:43, źródło: <https://www.medexpress.pl/car-t-a-sprawa-polska/79864> (dostęp 18.05.201)

badan przez polskie konsorcjum i doprowadzić do powszechnego stosowania tej terapii w polskim systemie ochrony zdrowia”⁸.

Produktem leczniczym ze wskazaniem do leczenia dzieci młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, jest Kymriah – lek będący immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19⁹.

20 stycznia 2020 r. Rada Przejrzystości wydała opinię nr 8/2020 w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0), w której uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych tego leku dla ww. wskazania i w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Natomiast 22 stycznia 2020 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opinią nr 6/2020 negatywnie zaopiniowała zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Do tej opinii negatywnie odnieśli się hematolodzy dziecięcy. Pan prof. Tomasz Szczepański, przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, poinformował, że negatywna opinia dotycząca leku Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci z oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną „jest dla niego zdumiewająca”. Profesor podniósł, że „mówimy o dzieciach, w przypadku których zawiodły dwie lub trzy linie leczenia i którym nie mamy już nic do zaproponowania. Możemy jeszcze próbować chemioterapii lub immunoterapii, ale już z małą wiarą w efekt końcowy. Dla takiej właśnie grupy pacjentów szansę stanowi CAR-T. Skuteczność tego leku nie jest 100-procentowa, ale badanie rejestracyjne wskazuje, że ponad 50 proc. dzieci, które nie mają już innych szans, można w pełni wyleczyć.

W Polskim Towarzystwie Onkologii i Hematologii Dziecięcej próbowaliśmy oszacować, ilu chorych w Polsce mogłoby wymagać podania CAR-T cells. Okazuje się, że jest grupka zaledwie

⁸Źródło: <https://abm.gov.pl/pl/aktualnosci/404,ABM-przekaze-100-mln-na-leczenie-nowotworow-przelomowa-terapia-CAR-T-cells.html> (dostęp: 18.05.2021 r.)

⁹CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Kymriah 1,2 x 10⁶– 6 x 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 18.05.2021)

10-15 pacjentów rocznie. I choć mogłoby się wydawać, że jednostkowy koszt tego leczenia jest bardzo duży, to z punktu widzenia całego budżetu nie byłoby to aż tak wielkie obciążenie, szczególnie w porównaniu do innych kosztów systemu ochrony zdrowia. M.in. dlatego opinia negatywna budzi moje zdumienie.

Uważam, że twórcy tej opinii za bardzo skupili się na aspekcie naukowym, a nie wzięli po uwagę, że chodzi o małą grupkę ciężko chorych dzieci, dla których ten lek stanowi ostatnią szansę, która pozwala nam w dodatku mówić o pełnym wyleczeniu. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym ELIANA, po 24 miesiącach u 62 proc. pacjentów nie wystąpiła wznowa, a 66 proc. dzieci żyło dwa lata po zastosowanej terapii. Gdyby jej nie podano, chorzy odeszliby po kilku miesiącach. Mamy także dowody skuteczności tego leczenia oparte o pojedynczych pacjentów w Polsce.

Uważam, że biorąc to pod uwagę, podobnie jak fakt, iż chorych kwalifikujących się do podania CAR-T cells jest w naszym kraju bardzo niewiele, terapia ta powinna być w Polsce w pełni refundowana”¹⁰.

Ostateczną decyzję w sprawie refundacji podejmuje Minister Zdrowia, a z dostępnych mi informacji wynika, że sprawa ta jest obecnie jeszcze procedowana i nie ma ostatecznej decyzji.

Przy okazji sytuacji jaka zaistniała w związku z negatywną rekomendacją prezesa AOTMiT w sprawie leku Kymriah uważam, że ujawniła się także potrzeba wypracowania nowego modelu finansowania terapii takich jak CAR-T cells. Zdaniem prof. Marcina Czecha, prezesa elekta Polskiego Towarzystwa Farmakoeconomicznego, „właściwym podejściem do finansowania metody CAR-T są instrumenty dzielenia ryzyka oparte o wyniki zdrowotne. Dostępne opcje finansowe, również w polskim porządku prawnym, mogą zbliżyć się do szeroko dyskutowanych w Stanach Zjednoczonych rozwiązań typu value-based-healthcare (VBHC), w których płatność za terapię lub jej część jest odroczone do czasu uzyskania zadowalających, predefiniowanych wyników zdrowotnych, uzyskanych w odpowiednim czasie. Jego zdaniem, konieczne jest przygotowanie systemu na tak nowoczesne terapie, wdrożenie racjonalnego procesu podejmowania decyzji, a także regulacji umożliwiających ich finansowanie”¹¹.

¹⁰ Prof. Szczepański: negatywna opinia Rady Przyrzystości ws. CAR-T cells dla dzieci z ALL jest dla mnie niezrozumiała, Autor: IB/Rynek Zdrowia 31 stycznia 2021 20:16, źródło: <https://www.rynekzdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/prof-szczepanski-negatywna-opinia-rady-przyrzystosci-ws-car-t-cells-dla-dzieci-z-all-jest-dla-mnie-niezrozumiala.218369,1023.html> (dostęp 18.05.2021)

¹¹ CAR-T: Niemożliwe stało się możliwym, Medexpress 2020-12-18, Źródło: <https://www.medexpress.pl/car-t-niemozliwe-stalo-sie-mozliwym/80020> (dostęp: 18.05.2021)

Zwracam się do Pana Ministra z prośbą o wskazanie, czy w kontekście terapii CAR-T są analizowane możliwości znalezienia modelu finansowania tej terapii w ramach środków dodatkowych, w tym np. czy jest możliwość finansowania jej z budżetu Funduszu Medycznego w drodze wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.

Mając na uwadze, że podniesiona przeze mnie w niniejszym wystąpieniu sprawa dotyczy dostępu dzieci z oporną ostrą białaczką limfoblastyczną do leczenia ostatniej szansy (jaką jest terapia CAR-T), a zatem do terapii ratującej ich życie, w związku z art. 3 ust. 2 pkt 1 ustawy z dnia 6 stycznia 2000 r. o Rzeczniku Praw Dziecka (t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 141), zwracam się z prośbą jak we wstępie.

Z poważaniem

Rzecznik Praw Dziecka

Mikołaj Pawlak

