

**Regorafenib (Stivarga®)
w nowotworach podścieliskowych
przewodu pokarmowego
(GIST)**

Analiza wpływu na budżet



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.

Wkład pracy:

- mgr inż. [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, budowa modelu, raport końcowy
- mgr inż. [REDACTED]: budowa modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków
- dr n. med. [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, budowa modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków
- dr hab. n. med. [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	6
1 CEL ANALIZY	8
2 METODY	9
2.1 Perspektywa analizy	9
2.2 Horyzont czasowy	9
2.3 Populacja	9
2.3.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	9
2.3.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku	13
2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	16
2.3.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	16
2.3.5 Podsumowanie oszacowań wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	18
2.4 Dane kosztowe	19
2.4.1 Koszty regorafenibu	19
2.4.2 Koszty pozostałych leków	20
2.4.3 Pozalekowe koszty leczenia GIST	23
2.4.4 Koszty poza programem lekowym GIST	24
2.4.5 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej	24
2.4.6 Dyskontowanie	24
2.4.7 Założenia analizowanych scenariuszy	24
3 WYNIKI	27
3.1 Scenariusz istniejący	27
3.2 Scenariusz nowy – podstawowy	28
3.3 Scenariusz nowy – minimalny	31
3.4 Scenariusz nowy – maksymalny	34

4	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	37
5	WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	39
6	OGRANICZENIA.....	40
7	PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....	41
8	ANEKS	42
8.1	Wyniki ankiety dotyczące populacji GIST i zużycia zasobów	43
8.2	Kryteria włączenia i wyłączenia do programu Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48).	47
8.3	Koszt najlepszej dostępnej terapii (BSC).....	49
8.4	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	51
	SPIS TABEL.....	53
	SPIS RYCIN	55
	PIŚMIENNICTWO.....	56

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	Najlepsza dostępna terapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
GRID	Akronim badania klinicznego regorafenibu
IQR	Rozstęp kwartylny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
Sc.	Scenariusz

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Stivarga® (regorafenibu) w ramach programu lekowego.

Metody

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Ze względu na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne - Narodowego Funduszu Zdrowia.

Oszacowanie populacji docelowej zostało oparte na danych NFZ dotyczących populacji pacjentów programu lekowego - Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) w latach 2009-2013 oraz opinii eksperta klinicznego.

Analizowano dwa scenariusze - istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania średniego czasu terapii regorafenibem uwzględniono w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.

Wyniki

Obecnie na program lekowy leczenia GIST NFZ wydaje ok. 113 mln zł. Zgodnie z prognozą wydatki na program zwiększą w kolejnych latach do ok. ██████ w 1. roku i ok. ██████ w 2. roku refundacji.

Koszt nabycia regorafenibu w 1. i 2. roku refundacji to odpowiednio ok. ██████ i ██████. Uwzględnienie RSS pozwala zmniejszyć ten koszt o ok. ██████ w 1. roku refundacji i o ok. ██████ w 2. roku refundacji.

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu wiąże się ze zwiększeniem wydatków NFZ o ok. ██████ i ok. ██████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu RSS inkrementalny koszt wprowadzenia programu lekowego dla regorafenibu zmniejszy się do ok. ██████ i ok. ██████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

W scenariuszach skrajnych zmieniono czas leczenia regorafenibem. W wyniku zmiany w scenariuszu minimalnym oszacowania są o 20% mniejsze a w scenariuszu maksymalnym o 19% większe niż w scenariuszu podstawowym.

Wnioski

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu pozwoli na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu oraz sunitynibu, dla których regorafenib stanowi jedyną zarejestrowaną i rekomendowaną linię leczenia.

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu w ramach programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami NFZ.

Słowa kluczowe

regorafenib, Stivarga, GIST, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, analiza wpływu na budżet

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Stivarga® (regorafenib) w ramach programu lekowego skierowanego do pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.*

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem
Interwencja (I) – „scenariusz nowy”	regorafenib (Stivarga®) stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL, w ramach III linii leczenia w Programie Lekowym (po imatynibie i sunitynibie)
Komparator (C) – „scenariusz istniejący”	obecnie obowiązujący program lekowy leczenia GIST, tj. I i II linia leczenia
Efekty (O)	koszty leków, koszty pozalekowe w ramach programu lekowego
Perspektywa analizy	płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia
Horyzont czasowy analizy	01.05.2015 do 30.04.2017, tj. 2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji regorafenibu scenariusz nowy: finansowanie preparatu Stivarga® w ramach programu lekowego, z utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla regorafenibu

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*)

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).¹ Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.²

Ze względu na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia.

2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej tj. dwóch lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego. Założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacja leku zostanie wprowadzona po pół roku od złożenia wniosku tj. w maju 2015 roku. Tym samym horyzont czasowy analizy obejmuje okres od 01.05.2015 do 30.04.2017.

2.3 Populacja

2.3.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana oszacowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Stivar-ga®.³

Regorafenib wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC, ang. *colorectal cancer*), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowanie którejkolwiek dostępnej metody leczenia tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub z zastosowaniem leku any-EGFR;
- pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*), u

których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

2.3.1.1 Populacja pacjentów z GIST

Nie odnaleziono wskaźników zapadalności i chorobowości GIST w populacji Polskiej. Opublikowane dotychczas dane epidemiologiczne dotyczące mięsaków przewodu pokarmowego są ostatecznie nieustalone. Ze szwedzkich badań populacyjnych wynika, że chorobowość dla GIST o wysokiej agresywności wg skali *National Institutes of Health* (NIH) oraz z przerzutami wynosi 31/mln mieszkańców,¹⁴ co w przypadku populacji Polskiej oznaczałoby około 1200 chorych.

Według danych NFZ w ramach programu Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) zał. B.3 (kryteria włączenia i wyłączenia do programu zamieszczono w aneksie 8.2),¹⁹ liczba dorosłych pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem wyniosła od 515 w roku 2009 do 707 w 2013 roku (Tab. 3).^{†,6,10} Według wyników ankiety przeprowadzonej [redacted] [redacted] odsetek pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem w ramach programu lekowego wynosi odpowiednio [redacted]. Odsetek pacjentów z GIST kwalifikujących się do leczenia regorafenibem po niepowodzeniu leczenia I i II linią szacowany jest [redacted].⁴ Tym samym liczbę pacjentów, u których regorafenib może być stosowany w Polsce szacuje się na około [redacted] (Tab. 4).

Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości GIST w Europie.

Źródło	Kraj	Chorobowość
Nilsson 2005 ¹⁴	Szwecja	129/mln*
Nilsson 2005 ¹⁴	Szwecja	31/mln**
OrphaNet ⁵	Europa	13/100 tys.
** bez względu na stopień agresywności zmiany wg klasyfikacji NIH		
* dotyczy przypadków z wysokiego stopnia agresywności wg klasyfikacji NIH i z przerzutami		

† Leczenie adiuwantowe imatynibem wprowadzono do programu lekowego od marca 2014 (źródło: <http://www2.mz.gov.pl/www2.mz.gov.pl/slajd?mr=q&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=0033230> dostęp: 06.08.2014), natomiast zniesienie ograniczenia wiekowego włączanych pacjentów wprowadzono w lipcu 2014 roku (źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6210> dostęp: 06.08.2014). Dane NFZ do roku 2013 uwzględniają więc wyłączenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym GIST.

Tab. 3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego GIST w latach 2009-2013 (źródło: dane NFZ).

Parametr	2009 ⁶	2010 ⁷	2011 ⁸	2012 ⁹	2013 ¹⁰
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia GIST	515	544	584	677	707

Tab. 4. Oszacowanie liczby pacjentów z GIST, u których regorafenib może być stosowany wg danych NFZ i opinii eksperta klinicznego.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z GIST leczonych w ramach programu lekowego w 2013 roku.	707	NFZ ¹⁰
Odsetek pacjentów leczonych imatynibem w ramach programu lekowego.	■	Opinia eksperta ^{4,32}
Odsetek pacjentów leczonych sunitynibem w ramach programu lekowego (po niepowodzeniu leczenia I linią).	■	Opinia eksperta ^{4,32}
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu I i II linii leczenia, kwalifikujących się do leczenia regorafenibem.	■	Opinia eksperta ⁴
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem.	■	Oszacowanie własne

W Tab. 5 zawarto podsumowanie odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności GIST w Europie. Zwraca uwagę rozbieżność oszacowań pochodzących z poszczególnych krajów. W badaniu klinicznym, przeprowadzonym przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC, Protokół 62005), do którego włączano pacjentów z nieoperacyjnym GIST, średnia liczba nowych zachorowań zgłoszonych podczas rekrutacji pacjentów do badania wyniosła 4 -5 przypadków/milion mieszkańców na rok. Na tej podstawie szacuje się, że w Polsce należy spodziewać się 150-190 nowych przypadków GIST rocznie, które kwalifikują się do leczenia inhibitarami kinaz tyrozynowych.¹¹ Według opinii eksperta klinicznego liczba nowych pacjentów zgłaszanych do leczenia imatynibem w ramach programu lekowego leczenia GIST wynosi ■ (wyniki ankiety w aneksie 8.1),⁴ co może świadczyć o niedodiagnozowaniu części przypadków.

Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na GIST w Europie w ciągu roku.

Badanie	Kraj	Zapadalność
EORTC, Protokół 62005 ¹¹	bd (14 krajów)	4-5/100 tys.
Ducimetière 2011 ¹²	Francja	1,1/100 tys.*

Badanie	Kraj	Zapadalność
Rubió-Casadevall 2013 ¹³	Hiszpania	0,71/100 tys.*
Nilsson 2005 ¹⁴	Szwecja	14,5/mln
Goettsch 2005 ¹⁵	Holandia	12,7/mln**
Sandvik 2011 ¹⁶	Norwegia	7,4/mln**
Mucciarini 2007 ¹⁷	Włochy	1,42/100 tys.*

* standaryzowany wskaźnik zachorowalności wzg. wieku (ang. *age-standardised incidence rate*)
 ** standaryzowany wskaźnik zachorowalności wzg. wieku i płci (ang. *standardised age and gender adjusted*)

2.3.1.2 Populacja pacjentów z CRC

Aby wyznaczyć populację pacjentów z CRC, w której regorafenib może być stosowany, wykorzystano opinie ekspertów.¹⁸

Lek Stivarga® może być stosowany w III linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u chorych z mutacją genu KRAS oraz w IV linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u chorych bez mutacji genu KRAS.

W ankiecie zebrano szacunki ekspertów dotyczące obu populacji w 2013 roku.

Prawdopodobną wielkość populacji obliczono jako średnią z oszacowań pięciu ekspertów (Tab. 6).

Tab. 6 Liczba chorych na przerzutowego raka jelita kwalifikująca się do leczenia regorafenibem na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Dane eksperta klinicznego	Liczba chorych na przerzutowego raka jelita grubego po II linii leczenia, kwalifikowani do III linii leczenia regorafenibem	Liczba chorych na przerzutowego raka jelita grubego, u których stwierdzono brak mutacji genu KRAS, po II i III linii leczenia, kwalifikowani do IV linii leczenia regorafenibem
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.3.1.3 Podsumowanie

Tab. 7 Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana.

Wskazanie do stosowania regorafenibu	Liczba pacjentów, u których regorafenib może być stosowany	Lokalizacja opisu/komentarz
Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem	■	Oszacowanie oparte na opinii eksperta klinicznego. Rozdział 2.3.1.1.
Chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczeni lub u których nie rozważa się zastosowanie którejkolwiek dostępnej metody leczenia.	■	Rozdział 2.3.1.2.
Suma	■	Rozdział 2.3.1.2

2.3.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z deklaracją producenta leku oraz wskazaniem określonym w ChPL wnioskowane jest wprowadzenie refundacji regorafenibu w leczeniu GIST w ramach istniejącego programu lekowego - Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) zał. B.3.¹⁹, jako kolejna linia leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia riocyguatem w programie lekowym przedstawiono w Tab. 8.

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowić będą chorzy z rozpoznaniem mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu oraz sunitynibu. Jak oszacowano w rozdziale 2.3.1.1, liczba pacjentów w Polsce kwalifikująca się do leczenia regorafenibem wyniesie ■.

Tab. 8. Kryteria włączenia i wyłączenia do programu leczenia GIST regorafenibem.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;</p> <p>3) brak możliwości wykonania resekcji zmian pierwotnych lub brak możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego potwierdzonych zmian przerzutowych;</p> <p>4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;</p> <p>5) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja choroby w trakcie terapii imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu;</p> <p>6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$;</p> <p>9) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 x górnej granicy normy lub 5 x dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby);</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania regorafenibu, którymi są:</p> <p>a) alergia na lek lub każdą substancję pomocniczą.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) objawy nadwrażliwości na regorafenib;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>3) długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki leku;</p> <p>4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3 lub 4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>5) objawy niewydolności wątroby;</p> <p>6) wystąpienie istotnej klinicznie trombocytopenii;</p> <p>7) rezygnacja pacjenta.</p>

*Regorafenib (Sivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza wpływu na budżet*

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<p>1.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wcześniejsze leczenie regorafenibem;2) brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz;3) obecność czynnego nowotworu złośliwego innego niż GIST, za wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> po leczeniu radykalnym, raka skóry innego niż czerniak oraz powierzchniowych guzów pęcherza moczowego (Ta i Tis);4) obecność przerzutów w obrębie OUN;5) niestabilne istotne stany chorobowe (np. niestabilna choroba niedokrwienna serca, nieuregulowane nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca NYHA III lub IV);6) przebycie dużego zabiegu chirurgicznego w okresie poniżej 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz obecność niezagojonych dużych ran;7) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania regorafenibu.	

2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W chwili obecnej (stan na 03.09.2014) leczenie regorafenibem nie jest finansowane ze środków publicznych w związku tym brak jest danych o liczbie pacjentów stosujących lek. Ponadto biorąc pod uwagę wysoką cenę leku (patrz rozdział 2.4.1) można się spodziewać, że niewielu pacjentów finansuje leczenie z własnych środków. Wobec powyższego można założyć, że lek obecnie nie jest stosowany u chorych w Polsce.

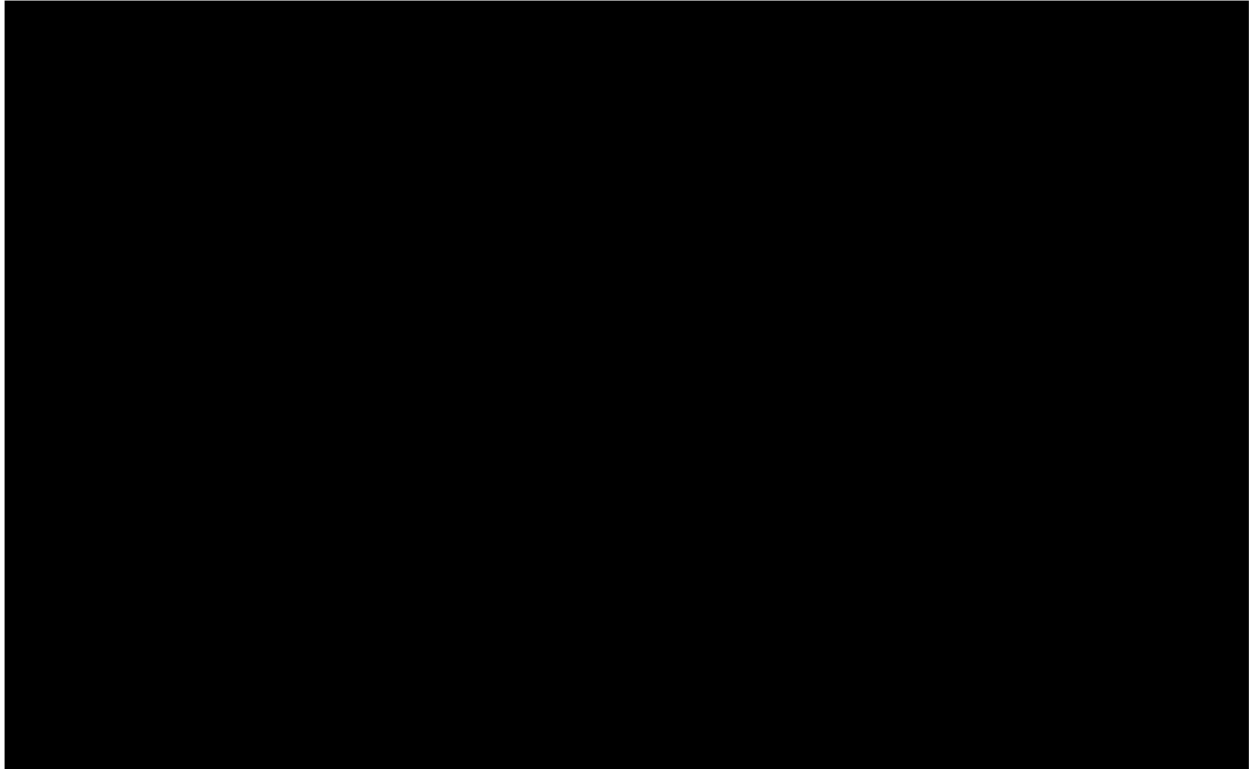
2.3.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej regorafenib będzie stosowany w ramach aktualnego programu lekowego leczenia GIST jako III linia leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.

Według danych NFZ liczba pacjentów z GIST leczonych w ramach programu lekowego rosła stale od 2009 do 2013 roku (patrz tabela Tab. 3 w rozdz. 2.3.1.1). Dane epidemiologiczne wskazują, że w Polsce występuje niedodiagnozowanie przypadków GIST^{11,4} (patrz rozdz. 2.3.1.1), tym samym można spodziewać się dalszego wzrostu liczby pacjentów zgłaszanych do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w ramach programu. Założono, że w kolejnych latach liczba chorych z GIST leczonych w ramach programu będzie wzrastać liniowo i wyniesie od ██████████ w 2014 roku do ██████████ w 2017 roku (Ryc. 1). Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w tym samym okresie oszacowano na ██████████ w 2014 roku ██████████ w roku 2017.

Zakłada się, że decyzja refundacyjna zostanie wydana po około pół roku od złożenia wniosku tj. w maju 2015 roku. Ponieważ program lekowy leczenia GIST aktualnie funkcjonuje, zakłada się więc że wszyscy włączeni pacjenci rozpoczną leczenie regorafenibem po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Tym samym liczba pacjentów leczonych regorafenibem wyniesie w 1. roku refundacji (tj. od maja 2015 do kwietnia 2016) wyniesie ██████████ a w 2. roku refundacji (tj. od maja 2016 do kwietnia 2017) - ██████████ (Tab. 10).

Ryc. 1. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia GIST w latach 2009-2013 oraz prognozowana liczba pacjentów w latach 2014-2017 (źródło: dane NFZ z lat 2009-2013 oraz oszacowanie własne na podstawie ww. danych).



Tab. 9. Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia regorafenibem w latach 2014-2017 (oszacowanie własne na podstawie danych NFZ i opinii eksperta klinicznego).

	2014	2015	2016	2017
Prognoza liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego leczenia GIST	■	■	■	■
Odsetek pacjentów leczonych imatynibem w ramach programu lekowego leczenia GIST: ■ ^{4,32}				
Liczba chorych leczonych imatynibem w ramach programu lekowego	■	■	■	■
Odsetek pacjentów leczonych sunitynibem w ramach programu lekowego leczenia GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem: ■ ^{4,32}				
Liczba chorych leczonych sunitynibem w ramach programu lekowego	■	■	■	■
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem: ■ ⁴				
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w ramach programu lekowego	■	■	■	■

Tab. 10. Prognoza liczby pacjentów leczonych regorafenibem w ramach programu lekowego w sytuacji wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Parametr	1. rok refundacji (V 2015 – IV 2016)*	2. rok refundacji (V 2016 – IV 2017)*
Liczba pacjentów leczonych regorafenibem w ramach programu lekowego	■	■
* przyjęto, że wprowadzenie refundacji nastąpi ok. pół roku po złożeniu wniosku o refundację tj. wraz z obwieszczeniem MZ w maju 2015 r.		

2.3.5 Podsumowanie oszacowań wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W poniższej tabeli podsumowano oszacowania populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań.

Tab. 11. Podsumowanie oszacowań wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA

Populacja	Oszacowanie	Lokalizacja opisu/Komentarz
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	Patrz rozdział 2.3.1.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	■	Oszacowanie na podstawie najbardziej aktualnych danych empirycznych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego GIST (2013 rok) oraz opinii eksperta klinicznego. Patrz rozdział 2.3.1.1.
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	Patrz rozdział 2.3.3.
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	■ ■ ■ ■	Założono, że wprowadzenie refundacji nastąpi pół roku po złożeniu wniosku o refundację regorafenibu tj. w maju 2015 roku. Oszacowano na podstawie danych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego GIST z lat 2009-2013 i opinii eksperta klinicznego. Patrz rozdział 2.3.4.

2.4 Dane kosztowe

2.4.1 Koszty regorafenibu

2.4.1.1 Koszt nabycia regorafenibu

Koszt nabycia leku oszacowano na podstawie ceny zbytu netto zadeklarowanej przez zleceniodawcę oraz w oparciu o zaproponowany przez zleceniodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS) w wariancie analizy z RSS. Wykonano również analizę bez uwzględnienia RSS. Koszt opakowania dla wariantu z RSS i bez RSS zamieszczono w Tab. 12.

Zgodnie z programem lekowym i ChPL Stivarga® regorafenib stosuje się w cyklach.³ Cykl składa się z 3 tygodni podawania regorafenibu w dawce 160 mg dziennie z następującą przerwą w leczeniu trwającą tydzień. Cykle powtarza się do momentu wykluczenia z programu lekowego. Program lekowy dla regorafenibu przewiduje możliwość tymczasowego przerwania podawania regorafenibu lub zmniejszenia dawki dziennej na podstawie indywidualnego stanu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. W programie lekowym podkreślono konieczność modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa, tj. jednego z głównych działań niepożądanych regorafenibu. Tym samym należy przewidywać, że realna dawka stosowana przez pacjentów może nie osiągać dawki maksymalnej opisanej w ChPL i programie lekowym. W badaniu GRID, które było źródłem danych skuteczności do zarejestrowania regorafenibu przez Europejską Agencję Leków stwierdzono, że średnia dawka w badaniu różniła się od dawki początkowej (Tab. 13). Kryteria zmniejszenia dawki w badaniu GRID (tj. ze względu na bezpieczeństwo i tolerancję leku) były podobne do opisanych w programie lekowym. Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że średnia dawka regorafenibu w badaniu GRID będzie najlepiej odzwierciedlać zużycie tego leku w praktyce klinicznej.

Tab. 12. Koszt opakowania regorafenibu zawierającego 84 tabletki o gramaturze 40 mg na podstawie deklaracji zleceniodawcy.

Wariant analizy	Cena zbytu netto za opak. [zł]	Cena urzędowa za opak. [zł]	Cena hurtowa za opak. [zł]	Limit za opak. [zł]
Wariant z RSS				
Wariant bez RSS				

Tab. 13. Średnia dawka dobową regorafenibu w badaniu GRID i zarejestrowana.

Źródło danych	Dawka dzienna [mg]
Średnia dawka regorafenibu z badania GRID. ²⁰	139,8
Zarejestrowana dawka regorafenibu. ³	160

2.4.1.2 Czas leczenia regorafenibem

W badaniu klinicznym GRID mediana czasu leczenia regorafenibem wyniosła 22,9 tyg. (IQR 9,3; 28,6) natomiast mediana przeżycia bez progresji choroby PFS – 4,8 mies. (IQR 1,4; 9,2).²⁰

W opinii eksperta klinicznego mediana czasu leczenia w praktyce klinicznej wynosi [redacted] (patrz aneks 8.1)⁴, którą zaimplementowano w niniejszej analizie wpływu na budżet w wariantcie podstawowym. Długość czasu leczenia wskazana przez eksperta klinicznego jest zbliżona do długości osiągniętej w warunkach badania klinicznego, jednak lepiej odzwierciedla polską praktykę kliniczną.

W scenariuszu minimalnym za średni czas leczenia przyjęto medianę PFS z badania GRID. Odstąpiono od implementowania dolnej granicy rozstępu kwartylnego mediany czasu leczenia regorafenibem, osiągniętej podczas badania GRID, ponieważ mało prawdopodobnym wydaje się by leczenie trwało średnio 2,3 miesiąca. Natomiast w scenariuszu maksymalnym analizy przyjęto III kwartył czasu leczenia regorafenibem z badania GRID. Podsumowanie czasu leczenia regorafenibem przyjętego w analizie zestawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Czas leczenia regorafenibem przyjęty w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet.

Wariant analizy	Przyjęta długość czasu leczenia regorafenibem	Źródło
Sc. podstawowy	[redacted]	Opinia eksperta klinicznego ⁴
Sc. minimalny	4,8 mies.	Mediana PFS podczas leczenia regorafenibem w badaniu GRID ²⁰
Sc. maksymalny	7,15 mies. (28,6 tyg.)	III kwartył czasu leczenia regorafenibem w badaniu GRID ²⁰

2.4.2 Koszty pozostałych leków

W chwili obecnej w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego refundowane jest leczenie imatynibem (Glivec®) w I linii leczenia i sunitynibem (Sutent®) w II linii (Tab. 15).^{19,27} Ponadto w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej finansowane jest leczenie sorafenibem, które otrzymało pozytywne rekomendacje Prezesa AOTM.^{21,22,23} Z danych NFZ przekazanych do AOTM w celu oceny zasadności refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej wynika, że w pierwszym półroczu 2013 roku wydano 25 zgód na leczenie tym lekiem w ramach rozpoznań ICD-10 dotyczących lokalizacji nowotworu w przewodzie pokarmowym. Jednocześnie podkreślono, że istnieje prawdopodobieństwo, że zgody wydane dla rozpoznań wg ICD-10 mogą uwzględniać również nowotwory przewodu pokarmowego inne niż GIST.²⁴ Biorąc pod uwagę powyższe pod uwagę można założyć, że liczba pacjentów z GIST stosujących sorafenib jest trudna do oszacowania i prawdopodobnie niewielka. Ponadto sorafenib w leczeniu GIST

stosowany jest poza zarejestrowanymi wskazaniami,²⁵ nie jest więc lekiem standardowo stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce. Tym samym w analizie pominięto koszt leczenia GIST tym lekiem.

W oparciu o schematy dawkowania zalecane w programie lekowym leczenia GIST, oszacowano roczne koszty terapii imatynibem i sunitynibem (Tab. 16). Założono średnią liczbę dni w roku na poziomie 365,25.

Według zapisu programu lekowego leczenia GIST u pacjentów leczonych imatynibem, u których wystąpiła progresja choroby, dawka imatynibu zwiększana jest z 400 mg/dzień do 800 mg/dzień. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym ORTC-ISG-AGITG odsetek pacjentów, u których po progresji zwiększono dawkowanie imatynibu z 400 mg/dzień do 800 mg/dzień wyniósł 55,2% po medianie obserwacji 25 mies.²⁶ Tym samym średni odsetek leczonych imatynibem w roku, u których następuje zwiększenie dawkowania po progresji można oszacować na 26,5%, którą to wartość zaimplementowano w niniejszej analizie.

Roczne koszty terapii imatynibem stosowanym w dawce 400 mg/dzień i 800 mg/dzień oszacowano na odpowiednio ok. 114,7 tys. zł i 229,5 tys. zł, a sunitynibem na 195,1 tys. zł (Tab. 16).

Za opinią eksperta klinicznego przyjęto, że pacjenci są leczeni sunitynibem średnio [REDACTED]. Ekspert kliniczny wskazał, że czas do wystąpienia progresji dla terapii sunitynibem to [REDACTED]. Dla imatynibu przyjęto, że leczenie u pacjentów stosowane jest pełny rok, ze względu na medianę przeżycia bez progresji wynoszącą [REDACTED] zgodnie z opinią eksperta klinicznego.

Tab. 15. Leki stosowane w programie lekowym leczenia GIST (źródło: Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.²⁷)

Nazwa leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Limit	Poziom odpłatności	Koszt mg z perspektywy NFZ [zł]
imatynib						
Glivec®	90 tabl. po 400 mg	5909990010349	1064.0, Imatynib	2 8274,40	bezpłatne	0,78540
Glivec®	120 tabl. po 100 mg	5909990010356	1064.0, Imatynib	9 424,80	bezpłatne	0,78540
sunitynib						
Sutent®	28 kaps. po 12,5 mg	5909990079377	1079.0, Sunitynib	5 607,38	bezpłatne	16,02109
Sutent®	28 kaps. po 25 mg	5909990079384	1079.0, Sunitynib	11 214,76	bezpłatne	16,02109
Sutent®	28 kaps. po 50 mg	5909990079391	1079.0, Sunitynib	22 429,52	bezpłatne	16,02109

Tab. 16. Kalkulacja rocznych kosztów terapii GIST w ramach programu lekowego (opracowanie własne).

Substancja czynna	Dawkowanie w programie lekowym GIST	Liczba dni stosowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Koszt dawki dobowej z perspektywy NFZ [zł]	Roczny koszt terapii z perspektywy NFZ [zł]
imatynib	400 mg/dobę ¹⁹	365,25	0,78540	314,160000	114 746,94
imatynib	800 mg/dobę (2x400 mg) w przypadku progresji choroby ¹⁹	365,25		628,320000	229 493,88
sunitynib	50 mg/dobę przez 4 tyg., po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni ¹⁹	██████	16,02109	801,054286	██████

2.4.3 Pozalekowe koszty leczenia GIST

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego większość pacjentów stosujących regorafenib będzie odbywać porady ambulatoryjne z częstością [REDACTED]. Ekspert wskazał, że częstsze porady będą występowały rzadko [REDACTED]. Tym samym założono, że częstość porad będzie wynosiła [REDACTED]. W aktualnym programie lekowym leczenia GIST częstość monitorowania leczenia imatynibem i sunitynibem wykonywana jest podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy, ale nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni.¹⁹ Tym samym przyjęto założenie, że częstość wizyt u tych pacjentów będzie podobna jak w przypadku pacjentów leczonych regorafenibem. Oszacowanie rocznego kosztu porady w ramach programu lekowego przedstawiono w Tab. 17.

Zgodnie z zarządzeniem dotyczącym programów lekowych diagnostyka i monitorowanie przebiegu leczenia pacjentów rozliczane jest poprzez ryczałt roczny (korygowany czasem przebywania w programie). [REDACTED]

Tab. 17. Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu.²⁸

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*	Częstotliwość porad w roku	Roczny koszt porady [zł]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00	[REDACTED]	[REDACTED]
* 1 punkt = 52 zł					
** częstotliwość porad określona na podstawie opinii eksperta klinicznego: 10% pacjentów 2x na mies. u 90% pacjentów 1x w miesiącu, co daje średnio 1,1x w mies. ⁴					

Tab. 18. Koszt za diagnostykę w programie lekowym.²⁹

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt roczny [zł]*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
* 1 punkt = 52 zł			

2.4.4 Koszty poza programem lekowym GIST

Koszty poza programem lekowym to koszty najlepszej dostępnej terapii (BSC), po zakończeniu udziału w programie lekowym, polegającej na kontroli stanu zdrowia poprzez porady ambulatoryjne, badania krwi i badania tomografii komputerowej⁴. Koszt roczny BSC na podstawie informacji przekazanej przez eksperta klinicznego o zużyciu zasobów i kosztów jednostkowych oszacowanych na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ to [REDACTED] (patrz aneks 8.3). Każdy pacjent będzie musiał zakończyć udział w programie lekowym GIST. Zaniechano szacowania kosztów BSC ze względu na braku danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie rocznej populacji pacjentów, którzy w danym roku stosują BSC (min. brak danych o czasie stosowania BSC). Ponadto wprowadzenie regorafenibu spowoduje wzrost kosztów programu lekowego poprzez wydłużenie przebywania w programie, a przez to przesunięcie czasu wystąpienia konieczności stosowania BSC. Tym samym koszt BSC nie zostanie zmniejszony a co najwyżej przesunięty w czasie.

2.4.5 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Wnioskuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej, w ramach załącznika B (leki dostępne w ramach programu lekowego), przy kategorii odpłatności „bezpłatne”.

Regorafenib jest w chwili obecnej jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu zaawansowanej postaci GIST u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I i II linią leczenia tj. imatynibem i sunitynibem. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków przyznała regorafenibowi status leku sierociego w populacji chorych z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego.³⁰

2.4.6 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania.

2.4.7 Założenia analizowanych scenariuszy

Wartości wejściowe wprowadzone do kalkulatora BIA zestawiono w Tab. 19.

2.4.7.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący zakładał brak zmian w programie lekowym leczenia GIST. Populację pacjentów biorących udział w programie określono na podstawie danych NFZ, zakładając wzrost liczby pacjentów w programie w kolejnych latach zgodnie z obecnie obserwowanym trendem (Ryc. 1). Odsetek pacjentów stosujących imatynib określono na podstawie opinii eksperta klinicznego.

W ramach scenariusza istniejącego zostaną oszacowane roczne prognozy wydatków w okresie od 01.05.2015 do 30.04.2017, jakie będą ponoszone przez NFZ w sytuacji, w której nie zostanie wydana decyzja o objęciu refundacją regorafenibu.

2.4.7.2 Scenariusz podstawowy

Założono wprowadzenie preparatu Stivarga® do refundacji od maja 2015 roku, jako III linię leczenia w ramach programu lekowego leczenia GIST. Liczba pacjentów stosujących I i II linię nie zmieni się w stosunku do scenariusza istniejącego. Populację pacjentów leczonych regorafenibem określono na podstawie opinii eksperta klinicznego.⁴ Zgodnie z opinią populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem można oszacować jako [REDACTED] populacji pacjentów stosujących II linię leczenia.

Oszacowano roczne prognozy wydatków NFZ w horyzoncie analizy wpływu na budżet zakładając, że leczenie regorafenibem trwa średnio [REDACTED].

2.4.7.3 Scenariusz minimalny

Scenariusz minimalny to modyfikacja scenariusza podstawowego polegająca na zmniejszeniu średniego czasu terapii na regorafenibie z [REDACTED] na 4,8 miesiąca. Wartość podaną przez eksperta klinicznego zmieniono na medianę przeżycia bez progresji choroby z badania GRID (Tab. 14). Zgodnie zapisem proponowanego programu lekowego wystąpienie progresji jest jednym z kryteriów wyłączenia z programu.

2.4.7.4 Scenariusz maksymalny

Scenariusz maksymalny to modyfikacja scenariusza podstawowego polegająca na zwiększeniu średniego czasu terapii na regorafenibie z [REDACTED] na 7,15 miesiąca. Przyjęta w scenariuszu maksymalnym wartość to III kwartył czasu leczenia regorafenibem w badaniu GRID (Tab. 14).

Tab. 19. Podsumowanie danych wejściowych wprowadzonych w analizie wpływu na budżet.

Aktualna i prognozowana liczba chorych kwalifikująca się do obecnego programu lekowego dla GIST	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Odsetek pacjentów leczonych I linią (imatynibem) w programie lekowym GIST				
Odsetek pacjentów leczonych II linią (sunitynibem) w programie lekowym GIST				
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem po niepowodzeniu leczenia I i II linią				
Koszty nabycia regorafenibu (Sivarga®): cena zbytu netto za opak. [zł]		Z RSS		Bez RSS
Średnia dawka dobową regorafenibu [mg]				
Średni czas leczenia regorafenibem [miesiące]	Sc. podstawowy	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	
		4,8	7,15	
Limit za opakowania imatynibu [zł]	Opakowanie 90 tabl. po 400 mg	Opakowanie 120 tabl. po 100 mg		
	28 274,40	9 424,80		
Limit za opakowania sunitynibu [zł]	Opakowanie 28 kaps. po 12,5 mg	Opakowanie 28 kaps. po 25 mg	Opakowanie 28 kaps. po 50 mg	
	5607,38	11214,76	22429,52	
Odsetek pacjentów stosujących dawkę 800 mg imatynibu w roku				26,50%
Średni czas leczenia sunitynibem [miesiące]				
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu [zł]				104,00
Liczba porad ambulatoryjnych w roku				
Koszt diagnostyki w programie leczenia GIST [zł/rok]				

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz istniejący

Aktualnie w programie leczonych jest 778 pacjentów. Zgodnie z prognozą liczba pacjentów w programie lekowym będzie rosła do [] w okresie V 2016 - IV 2017. Liczbę pacjentów w I i II linii oszacowano na podstawie opinii eksperta. Zgodnie z oszacowaniami koszt programu lekowego będzie się zwiększał od [] w 1. roku refundacji do ok. [] w 2. roku refundacji. Większość kosztów programu stanowi koszt nabycia substancji czynnych. Szczegółowe dane zamieszczono w Tab. 20.

Tab. 20 Wyniki analizy dla scenariusza istniejącego z RSS i bez RSS.

	Aktualnie (V 2014 - IV 2015)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST	[]	[]	[]
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:			
Imatynibem (I linia leczenia)	[]	[]	[]
Imatynibem 400 mg	[]	[]	[]
Imatynibem 800 mg	[]	[]	[]
Sunitynibem (II linia leczenia)	[]	[]	[]
Regorafenibem (III linia leczenia)	[]	[]	[]
Koszty leków w programie GIST			
Koszt regorafenibu [zł]	0	0	0
Koszt imatynibu [zł]	[]	[]	[]
Koszt sunitynibu [zł]	[]	[]	[]
Razem [zł]	[]	[]	[]
Pozalekowe koszty programu GIST			
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]	[]	[]	[]
Koszt diagnostyki w programie [zł]	[]	[]	[]
Razem [zł]	[]	[]	[]
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]	[]	[]	[]

3.2 Scenariusz nowy – podstawowy

Na podstawie opinii eksperta klinicznego oszacowano, że w 1. roku refundacji regorafenib zostanie zastosowany u [REDACTED], natomiast w 2. roku refundacji – u [REDACTED].

W scenariuszu podstawowym przyjęto czas leczenia regorafenibem wynoszący [REDACTED] na podstawie opinii eksperta klinicznego.

Koszt nabycia regorafenibu dla tej grupy pacjentów to [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka zaproponowanego przez zleceniodawcę koszt nabycia regorafenibu zmniejsza się o [REDACTED] w 1. roku refundacji i o ok. [REDACTED] w 2. roku refundacji. Szczegółowe dane zamieszczono w Tab. 21.

Podsumowując wprowadzenie do refundacji regorafenibu wiąże się ze zwiększeniem wydatków NFZ o [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu RSS inkrementalny koszt wprowadzenia regorafenibu do programu lekowego zmniejszy się do [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (Tab. 22).

Tab. 21 Wyniki analizy dla scenariusza nowego w wariantcie podstawowym.

	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST ogółem	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:				
Imatynibem (I linia leczenia)	■	■	■	■
Imatynibem 400 mg	■	■	■	■
Imatynibem 800 mg	■	■	■	■
Sunitynibem (II linia leczenia)	■	■	■	■
Regorafenibem (III linia leczenia)	■	■	■	■
Koszty leków w programie GIST				
Koszt regorafenibu [zł]	■	■	■	■
Koszt imatynibu [zł]	■	■	■	■
Koszt sunitynibu [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Pozalekowe koszty programu GIST:				
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]	■	■	■	■
Koszt diagnostyki w programie [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]	■	■	■	■

Tab. 22 Analiza inkrementalna dla scenariusza podstawowego.

	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST ogółem	0	0	0	0
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:				
Imatynibem (I linia leczenia)				
Imatynibem 400 mg				
Imatynibem 800 mg				
Sunitynibem (II linia leczenia)				
Regorafenibem (III linia leczenia)				
Koszty leków w programie GIST				
Koszt regorafenibu [zł]				
Koszt imatynibu [zł]				
Koszt sunitynibu [zł]				
Razem [zł]				
Pozalekowe koszty programu GIST:				
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]				
Koszt diagnostyki w programie [zł]				
Razem [zł]				
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]				

3.3 Scenariusz nowy – minimalny

Scenariusz minimalny różnił się od scenariusza podstawowego założeniem dotyczącym czasu trwania leczenia regorafenibem. W scenariuszu minimalnym przyjęto czas leczenia regorafenibem wynoszący 4,8 miesiąca (██████████ w scenariuszu podstawowym), co odpowiada medianie czasu przeżycia pacjentów stosujących regorafenib w badaniu GRID.

W 1. roku refundacji regorafenib zostanie zastosowany u ██████████, natomiast w 2. roku refundacji - u ██████████.

Koszt nabycia regorafenibu dla tej grupy pacjentów to ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka zaproponowanego przez zleceniodawcę koszt nabycia regorafenibu zmniejsza się o ok. ██████████ w 1. i 2. roku refundacji. Szczegółowe dane zamieszczono w Tab. 23.

Podsumowując wprowadzenie do refundacji regorafenibu wiąże się ze zwiększeniem wydatków NFZ o ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu RSS inkrementalny koszt wprowadzenia programu lekowego dla regorafenibu zmniejszy się do ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (Tab. 24).

Tab. 23 Wyniki analizy dla scenariusza nowego w wariantcie minimalnym.

	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST ogółem	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:				
Imatynibem (I linia leczenia)	■	■	■	■
Imatynibem 400 mg	■	■	■	■
Imatynibem 800 mg	■	■	■	■
Sunitynibem (II linia leczenia)	■	■	■	■
Regorafenibem (III linia leczenia)	■	■	■	■
Koszty leków w programie GIST				
Koszt regorafenibu [zł]	■	■	■	■
Koszt imatynibu [zł]	■	■	■	■
Koszt sunitynibu [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Pozalekowe koszty programu GIST:				
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]	■	■	■	■
Koszt diagnostyki w programie [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]	■	■	■	■

Tab. 24 Analiza inkrementalna dla scenariusza minimalnego.

	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST ogółem	0	0	0	0
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:				
Imatynibem (I linia leczenia)	■	■	■	■
Imatynibem 400 mg	■	■	■	■
Imatynibem 800 mg	■	■	■	■
Sunitynibem (II linia leczenia)	■	■	■	■
Regorafenibem (III linia leczenia)	■	■	■	■
Koszty leków w programie GIST				
Koszt regorafenibu [zł]	■	■	■	■
Koszt imatynibu [zł]	■	■	■	■
Koszt sunitynibu [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Pozalekowe koszty programu GIST:				
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]	■	■	■	■
Koszt diagnostyki w programie [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]	■	■	■	■

3.4 Scenariusz nowy - maksymalny

Scenariusz maksymalny różnił się od scenariusza podstawowego założeniem dotyczącym czasu trwania leczenia regorafenibem. W scenariuszu maksymalnym przyjęto czas leczenia regorafenibem wynoszący 7,15 miesiąca ([REDACTED] w scenariuszu podstawowym), co odpowiada III kwartyłowi czasu leczenia regorafenibem w badaniu GRID.

W 1. roku refundacji regorafenib zostanie zastosowany u [REDACTED], natomiast w 2. roku refundacji - u [REDACTED].

Koszt nabycia regorafenibu dla tej grupy pacjentów to [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka zaproponowanego przez zleceniodawcę koszt nabycia regorafenibu zmniejsza się o [REDACTED] w 1. roku i o [REDACTED] w 2. roku refundacji. Szczegółowe dane zamieszczono w Tab. 25.

Podsumowując wprowadzenie do refundacji regorafenibu wiąże się ze zwiększeniem wydatków NFZ o [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu RSS inkrementalny koszt wprowadzenia programu lekowego dla regorafenibu zmniejszy się do [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (Tab. 26).

Tab. 25 Wyniki analizy dla scenariusza nowego w wariancie maksymalnym.

	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST ogółem	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:				
Imatynibem (I linia leczenia)	■	■	■	■
Imatynibem 400 mg	■	■	■	■
Imatynibem 800 mg	■	■	■	■
Sunitynibem (II linia leczenia)	■	■	■	■
Regorafenibem (III linia leczenia)	■	■	■	■
Koszty leków w programie GIST				
Koszt regorafenibu [zł]	■	■	■	■
Koszt imatynibu [zł]	■	■	■	■
Koszt sunitynibu [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Pozalekowe koszty programu GIST:				
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]	■	■	■	■
Koszt diagnostyki w programie [zł]	■	■	■	■
Razem [zł]	■	■	■	■
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]	■	■	■	■

Tab. 26 Analiza inkrementalna dla scenariusza maksymalnego.

	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)	1. rok refundacji (V 2015 - IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 - IV 2017)
Liczba pacjentów leczonych w programie GIST ogółem	0	0	0	0
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia:				
Imatynibem (I linia leczenia)	█	█	█	█
Imatynibem 400 mg	█	█	█	█
Imatynibem 800 mg	█	█	█	█
Sunitynibem (II linia leczenia)	█	█	█	█
Regorafenibem (III linia leczenia)	█	█	█	█
Koszty leków w programie GIST				
Koszt regorafenibu [zł]	█	█	█	█
Koszt imatynibu [zł]	█	█	█	█
Koszt sunitynibu [zł]	█	█	█	█
Razem [zł]	█	█	█	█
Pozalekowe koszty programu GIST:				
Koszt porad ambulatoryjnych [zł]	█	█	█	█
Koszt diagnostyki w programie [zł]	█	█	█	█
Razem [zł]	█	█	█	█
Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie GIST [zł]	█	█	█	█

4 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu pozwoli na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu oraz sunitynibu. Należy podkreślić, że w tej grupie chorych regorafenib stanowi jedyną zarejestrowaną i rekomendowaną linię leczenia.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTM.¹

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak – w ramach docelowej populacji.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Tak

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Jak każde leczenie, stosowanie regorafenibu może być niezaakceptowane przez poszczególnych pacjentów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

5 WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Zgodnie z wnioskiem refundacja ma się odbywać w ramach programu lekowego. Obecnie jest realizowany program lekowy leczenia GIST imatynibem i sunitynibem. Terapia regorafenibem najprawdopodobniej będzie realizowana w tych samych ośrodkach co terapia I i II linii leczenia. Tym samym pozytywna decyzja o finansowaniu preparatu Stivarga® nie spowoduje drastycznych zmian organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

6 OGRANICZENIA

Jednym z ograniczeń analizy jest niepewność co do oszacowania wielkości populacji docelowej leczonej regorafenibem. Niepewność wynika ze źródła danych, które posłużyło do wykonania kalkulacji, tj. opinii eksperta klinicznego. Jednakże takie podejście było uzasadnione w kontekście braku opublikowanych danych pozwalających w inny sposób określić populację docelową. Ze względu na brak alternatywnych danych zaniechano wykonania scenariuszy skrajnych w oparciu o zmianę wielkości populacji stosującej regorafenib. Możliwe zmiany kosztów NFZ związanych z finansowaniem regorafenibu zaadresowano w scenariuszach skrajnych poprzez zmianę czasu trwania terapii.

W analizie pominięto koszt leczenia GIST sorafenibem, co nie powinno być dużym ograniczeniem analizy. Liczba pacjentów z GIST stosujących sorafenib jest trudna do oszacowania i prawdopodobnie niewielka. W pierwszym półroczu 2013 roku wydano 25 zgód na leczenie tym lekiem w ramach rozpoznań ICD-10 dotyczących lokalizacji nowotworu w przewodzie pokarmowym. Jednocześnie należy podkreślić, że istnieje prawdopodobieństwo, że zgody wydane dla rozpoznań wg ICD-10 mogą uwzględniać również inne nowotwory przewodu pokarmowego inne niż GIST.²⁴ Ponadto sorafenib w leczeniu GIST stosowany jest poza zarejestrowanymi wskazaniami, nie jest więc lekiem standardowo stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce.²⁵ Przyjęte postępowanie można uznać za konserwatywne, gdyż prawdopodobnie pacjenci, którzy przyjmowaliby chemioterapię niestandardową sorafenibem (a kwalifikowaliby się do leczenia regorafenibem), po wprowadzeniu regorafenibu do refundacji zamiast chemioterapii niestandardowej sorafenibem otrzymaliby regorafenib.

Zaniechano szacowania kosztów po wypadnięciu z programu lekowego (koszt najlepszej dostępnej terapii - BSC) ze względu na brak danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie rocznej populacji pacjentów, którzy w danym roku stosują BSC (min. brak danych o czasie stosowania BSC). Ponadto wprowadzenie regorafenibu spowoduje wzrost kosztów programu lekowego poprzez wydłużenie czasu przebywania w programie, a przez to przesunięcie czasu wystąpienia konieczności stosowania BSC. Tym samym koszt BSC nie zostanie zmniejszony a co najwyżej przesunięty w czasie.

7 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Obecnie na program lekowy leczenia GIST NFZ wydaje ok. 113 mln zł. Zgodnie z prognozą wydatki na program zwiększą w kolejnych latach do ██████████ w 1. roku i ok. ██████████ w 2. roku refundacji.

Koszt nabycia regorafenibu w 1. i 2. roku refundacji to odpowiednio ok. ██████████ i ██████████. Uwzględnienie RSS pozwala zmniejszyć ten koszt o ██████████ w 1. roku refundacji i o ██████████ w 2. roku refundacji.

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu wiąże się ze zwiększeniem wydatków NFZ o ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Po uwzględnieniu RSS inkrementalny koszt wprowadzenia programu lekowego dla regorafenibu zmniejszy się do ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

W scenariuszach skrajnych zmieniono czas leczenia regorafenibem. W wyniku zmiany w scenariuszu minimalnym oszacowania są o 20% mniejsze a w scenariuszu maksymalnym o 19% większe niż w scenariuszu podstawowym.

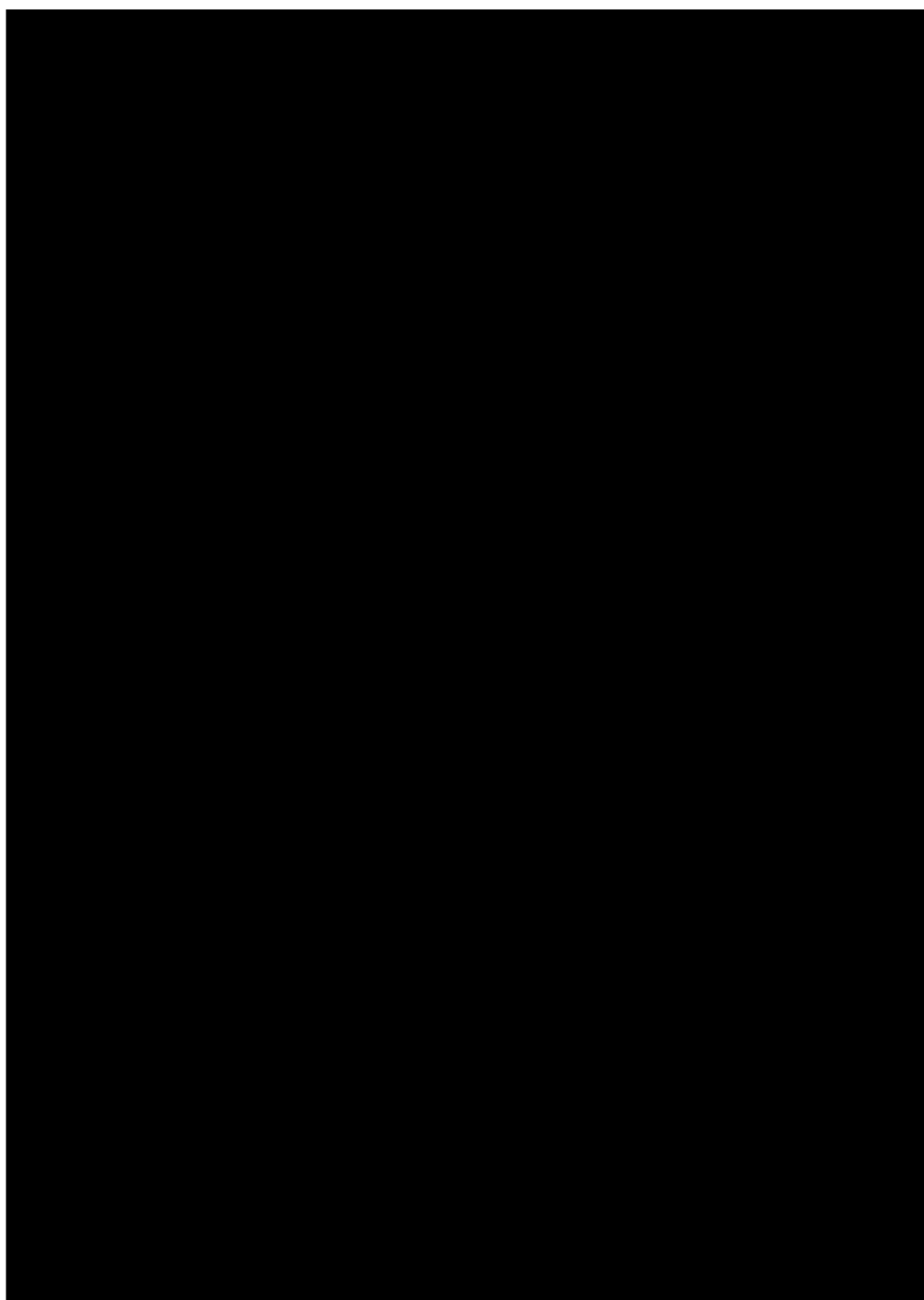
8 ANEKS

8.1 Wyniki ankiety dotyczące populacji GIST i zużycia zasobów

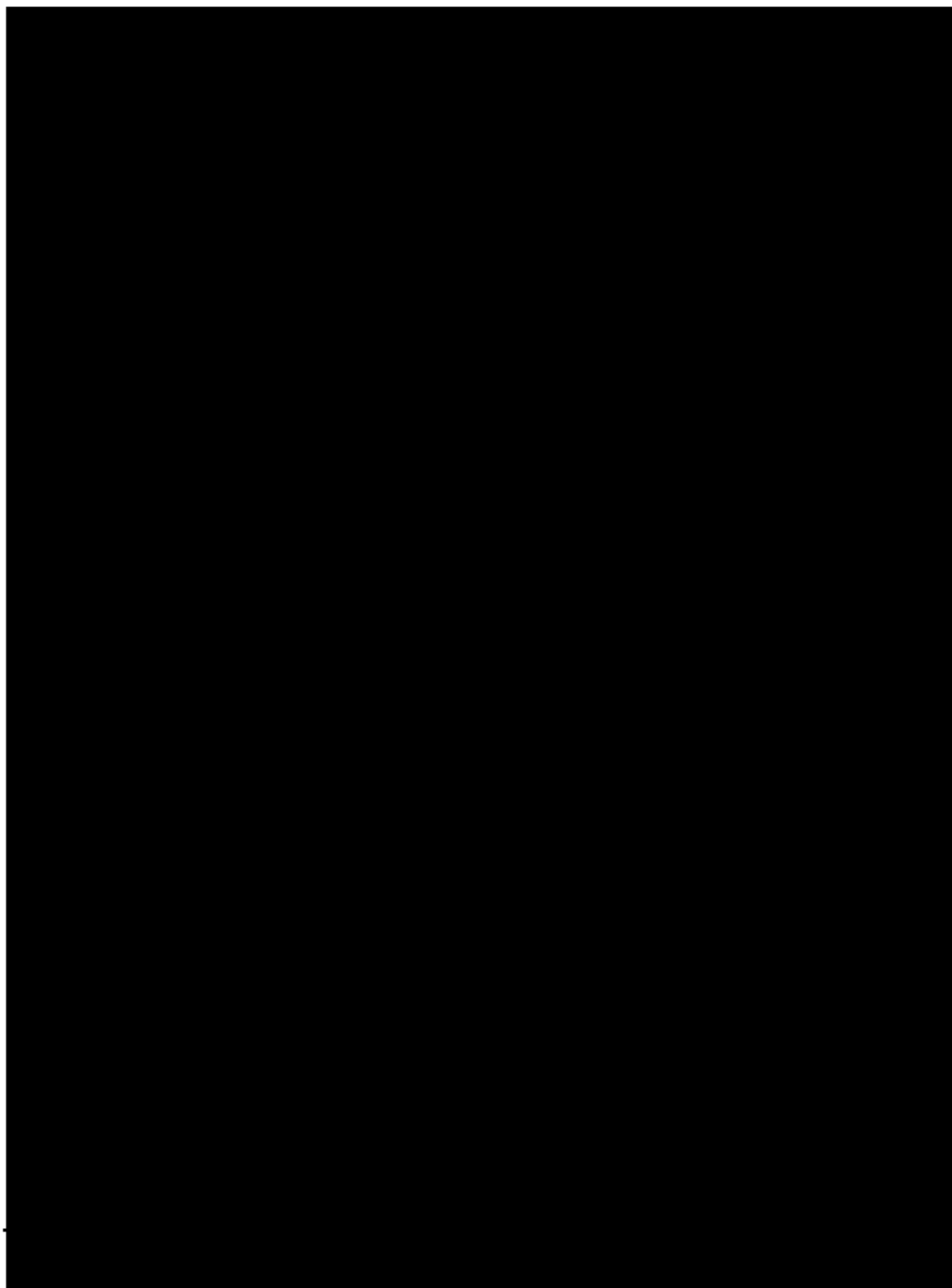
Ankieta przeprowadzona w ośrodku znajdującym się [REDACTED]

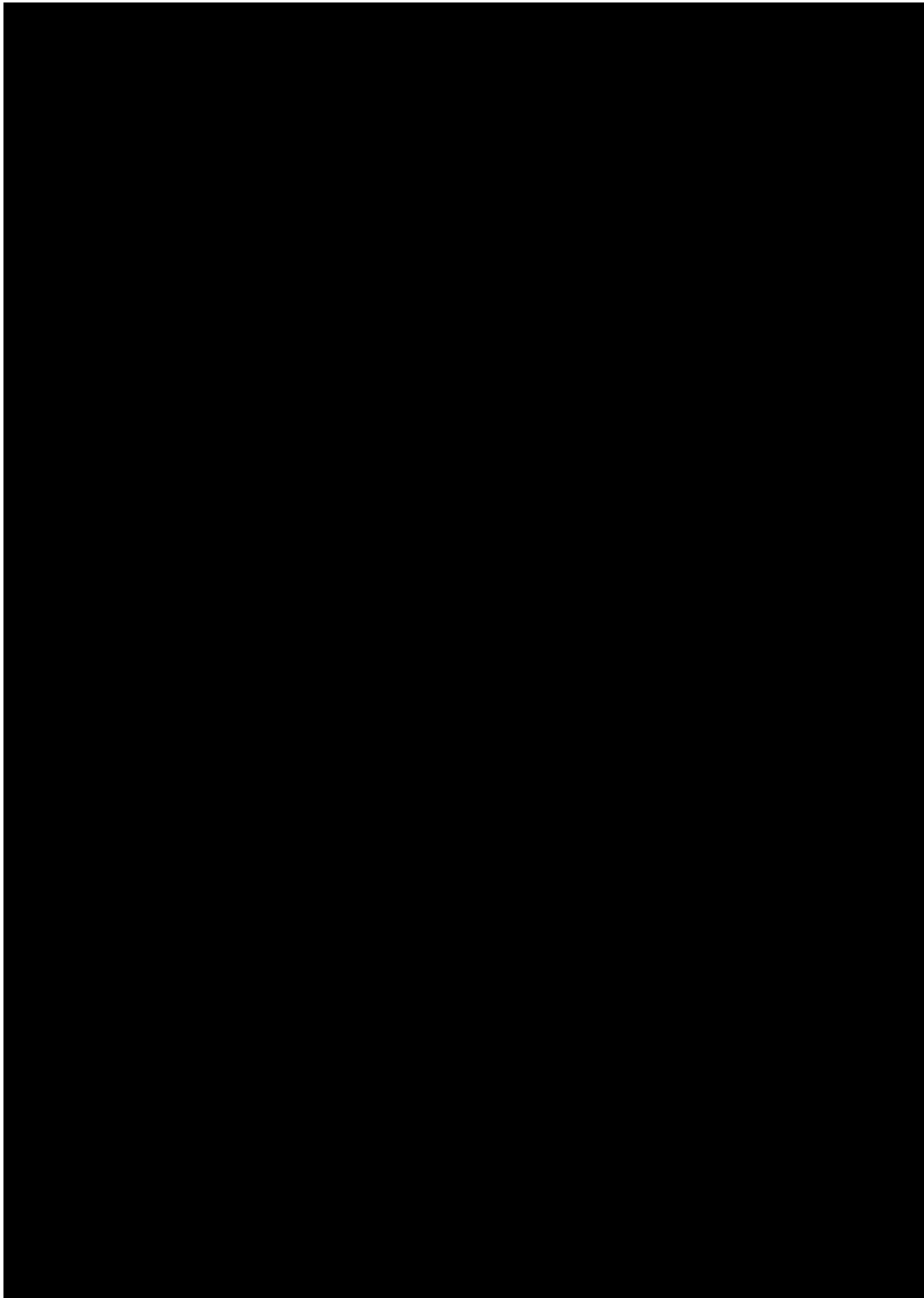
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].³¹

UWAGA: W dniu 18 lipca 2014 ekspert kliniczny sprostował odpowiedź na pytanie 1a ankiety, w której liczba pacjentów leczonych imatynibem w I linii w ramach programu lekowego GIST została skorygowana [REDACTED].³² Na tej podstawie oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach I i II linii leczenia w programie lekowym GIST na odpowiednio [REDACTED]



Dane niezbędne do analizy ekonomicznej





8.2 Kryteria włączenia i wyłączenia do programu Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48).¹⁹

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<p>Leczenie adjuwantowe imatynibem chorych z wysokim ryzykiem nawrotu $\geq 50\%$ wg klasyfikacji AJCC-NCCNAFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT - CD117 dodatnim wynikiem, oraz leczenie paliatywne imatynibem chorych z rozsiałym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby.</p>	
<p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia imatynibem dzieci i dorosłych</p> <p>1) rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie;</p> <p>2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;</p> <p>3) leczenie adjuwantowe: obecność wysokiego ryzyka $\geq 50\%$ nawrotu po zabiegu radykalnego usunięcia nowotworu z KIT (CD117- dodatniego GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy, określonego według klasyfikacji AJCC-NCCNAFIP); czas od operacji pierwotnego GIST, a wdrożeniem leczenia uzupełniającego nie powinien przekroczyć 4 miesiące; obecność mutacji KIT lub PDGFR-α z wykluczeniem mutacji PDGFR-αD842V;</p> <p>4) leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych;</p> <p>5) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej;</p> <p>6) stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2);</p> <p>7) prawidłowe wyniki badań czynności szpiku (liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$);</p> <p>8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia imatynibem w programie</p>	<p>1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia imatynibem</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib;</p> <p>2) nawrót GIST podczas leczenia adjuwantowego, które może trwać maksymalnie do 36 miesięcy;</p> <p>3) progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę; zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib; u dzieci o pow. ciała do 1m2 progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu dwukrotnie;</p> <p>4) brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wielkości zmian w TK spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości wyjściowej, lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm);</p> <p>5) utrzymywanie się toksyczności według skali WHO większej bądź równej 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość);</p> <p>6) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p>7) obecność istotnych chorób współistniejących lub niewydolności narządowej (do oceny przez lekarza prowadzącego);</p> <p>8) choroba serca oceniana na III lub IV klasę wg WHO (NYHA);</p> <p>9) stosowanie warfaryny w pełnych dziennych</p>

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>dawkach; 10) ciąża; 11) karmienie piersią</p>
<p>Leczenie sunitynibem</p>	
<p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych</p> <p>1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;</p> <p>2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;</p> <p>3) brak możliwości leczenia resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych;</p> <p>4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;</p> <p>5) udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności);</p> <p>6) stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3;</p> <p>7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$;</p> <p>8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia sunitynibem w programie.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>2.3. Wyłączenie z programu leczenia sunitynibem:</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib;</p> <p>2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku;</p> <p>3) brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nieakceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność według skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia);</p> <p>4) stan sprawności 4 według WHO.</p>

8.3 Koszt najlepszej dostępnej terapii (BSC)

Częstość badań krwi [REDAKTOWANE] i porad ambulatoryjnych [REDAKTOWANE] podana przez eksperta klinicznego jest zbliżona.⁴ Założono, że konsekwencją badania krwi jest konsultacja wyników a więc porada ambulatoryjna. Tym samym założono, że częstość odbywanych porad ambulatoryjnych musi być taka sama jak badań krwi, tj. [REDAKTOWANE]. Zgodnie z zarządzeniem dotyczącym diagnostyki ambulatoryjnej badania wykonywane w ramach opieki ambulatoryjnej mogą być rozliczane w ramach świadczeń specjalistycznych obejmujących również konsultację wyników wymagającą porady ambulatoryjnej. Biorąc pod uwagę powyższe założono, że koszt badań krwi i porady ambulatoryjnej to koszt Świadczenia specjalistycznego 2-ego typu w ramach, którego możliwe jest zrealizowanie pakietu badań krwi.

Tomografia komputerowa (TK) finansowana jest jako ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne kosztochłonne. W programie lekowym dla GIST wymieniana jest tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy. Badanie TK u pacjentów z nowotworem wykonywane jest ze środkiem kontrastującym. Biorąc pod uwagę powyższe koszt tomografii komputerowej w tej grupie pacjentów oszacowano na podstawie wyceny świadczenia o nazwie: „TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym” (Tab. 29).

Na podstawie tych informacji oszacowano roczny koszt poza programem lekowym GIST na [REDAKTOWANE].

Tab. 27 Częstość porad ambulatoryjnych odbywanych przez pacjentów na podstawie opinii eksperta klinicznego.⁴

Nazwa zasobu	Częstość wg eksperta	Założenie w BIA	Liczba zdarzeń w roku
Porada ambulatoryjna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Badanie krwi	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Tomografia komputerowa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

*Przyjęto taką samą częstość jak dla badań krwi

Tab. 28 Koszt porady ambulatoryjnej poza programem lekowym.³³

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	73,08

* 1 punkt = 10,44 zł (patrz Tab. 30)

Tab. 29 Koszt tomografii komputerowej wykonywanej poza programem lekowym.³⁴

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym	60	534,60

* 1 punkt = 8,91 (patrz Tab. 31)

Tab. 30 Wycena punktu w poradni onkologicznej.³⁵

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Miejskie Centrum Zdrowia S.A. w Lubinie	9,20
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	11,00
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,40
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie	12,50
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Markiewicza	9,80
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej - Curie	11,00
wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie	9,20
Średnia z 7 województw		10,44

Tab. 31 Wycena punktu dla tomografii komputerowej.³⁵

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Euromedic Dolnośląskie Centrum Medyczne	8,99
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	8,80
lubuski	Euromedic Lubuskie Centrum Medyczne	9,00
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie	9,00
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny W Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Markiewicza	8,40
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej - Curie	9,30
wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie	8,90
Średnia z 7 województw		8,91

8.4 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; ▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.3.1
	Rozdział 2.3.2
	Rozdział 2.3.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.3.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 1.1,
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 1.1
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Rozdział 3.3, 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.4.7
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.4.7

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
<p>§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.</p>	Horyzont czasowy wynosi 2 lata
<p>§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	Oszacowanie wydatków płatnika publicznego dokonano uwzględniając roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.
<p>§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
<p>§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	Rozdział 2.4.5
<p>§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	W Piśmiennictwie
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Aneks

SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości GIST w Europie.....	10
Tab. 3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego GIST w latach 2009-2013 (źródło: dane NFZ).....	11
Tab. 4. Oszacowanie liczby pacjentów z GIST, u których regorafenib może być stosowany wg danych NFZ i opinii eksperta klinicznego.....	11
Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na GIST w Europie w ciągu roku.....	11
Tab. 6 Liczba chorych na przerzutowego raka jelita kwalifikująca się do leczenia regorafenibem na podstawie opinii ekspertów klinicznych.....	12
Tab. 7 Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana.	13
Tab. 8. Kryteria włączenia i wyłączenia do programu leczenia GIST regorafenibem.	14
Tab. 9. Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia regorafenibem w latach 2014-2017 (oszacowanie własne na podstawie danych NFZ i opinii eksperta klinicznego).....	17
Tab. 10. Prognoza liczby pacjentów leczonych regorafenibem w ramach programu lekowego w sytuacji wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.	18
Tab. 11. Podsumowanie oszacowań wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.....	18
Tab. 12. Koszt opakowania regorafenibu zawierającego 84 tabletek o gramaturze 40 mg na podstawie deklaracji zleceniodawcy.	19
Tab. 13. Średnia dawka dobową regorafenibu w badaniu GRID i zarejestrowana.	19
Tab. 14. Czas leczenia regorafenibem przyjęty w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet.	20
Tab. 15. Leki stosowane w programie lekowym leczenia GIST (źródło: Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.)	22
Tab. 16. Kalkulacja rocznych kosztów terapii GIST w ramach programu lekowego(opracowanie własne).	22
Tab. 17. Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu.....	23
Tab. 18. Koszt za diagnostykę w programie lekowym.	23
Tab. 19. Podsumowanie danych wejściowych wprowadzonych w analizie wpływu na budżet.	26
Tab. 20 Wyniki analizy dla scenariusza istniejącego z RSS i bez RSS.....	27
Tab. 21 Wyniki analizy dla scenariusza nowego w wariancie podstawowym.....	29
Tab. 22 Analiza inkrementalna dla scenariusza podstawowego.	30
Tab. 23 Wyniki analizy dla scenariusza nowego w wariancie minimalnym.....	32
Tab. 24 Analiza inkrementalna dla scenariusza minimalnego.....	33
Tab. 25 Wyniki analizy dla scenariusza nowego w wariancie maksymalnym.....	35
Tab. 26 Analiza inkrementalna dla scenariusza maksymalnego.....	36
Tab. 27 Częstość porad ambulatoryjnych odbywanych przez pacjentów na podstawie opinii eksperta klinicznego.....	49

Tab. 28 Koszt porady ambulatoryjnej poza programem lekowym.	49
Tab. 29 Koszt tomografii komputerowej wykonywanej poza programem lekowym.	49
Tab. 30 Wycena punktu w poradni onkologicznej.	50
Tab. 31 Wycena punktu dla tomografii komputerowej.	50

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia GIST w latach 2009-2013 oraz prognozowana liczba pacjentów w latach 2014-2017 (źródło: dane NFZ z lat 2009-2013 oraz oszacowanie własne na podstawie ww. danych)..... 17

sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. PLoS One. 2011, 6(8) :e20294.

¹³ Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona C, Ameijide A, Osca G, Vilardell L, Izquierdo A, Galceran J, Marcos-Gragera R. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. Clin Transl Oncol. 2014, 16(7): 660-7.

¹⁴ Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer. 2005,103 (4): 821-9.

¹⁵ Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer. 2005, 41 (18): 2868-72.

¹⁶ Sandvik OM, Søreide K, Kvaløy JT, Gudlaugsson E, Søreide JA. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. Cancer Epidemiol. 2011, 35(6):515-20.

¹⁷ Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, Marcheselli L, Luppi G, Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. BMC Cancer. 2007, 7:230.

¹⁸ Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych [redacted]

¹⁹ Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48). Załącznik B.3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. zał. B.3. Źródło: http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0014/22163/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf [dostęp: 01.09.2014]

²⁰ Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295-302.

²¹ Rekomendacja nr 184/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp: 08.08.2014]

²² Rekomendacja nr 185/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp: 08.08.2014]

²³ Rekomendacja nr 96/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp: 08.08.2014]

