



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

---

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii  
dostępności refundacyjnej produktów leczniczych  
zawierających substancję czynną sorafenib**

OT.422.1.19.2023

Data ukończenia: 30 marca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. base case)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DGL</b>	komunikat Departamentu Gospodarki Lekami
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>GIST</b>	nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors)
<b>HER2</b>	receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision)
<b>IHC</b>	badanie immunohistochemiczne
<b>ISH</b>	badanie hybrydyzacji in situ
<b>KIT</b>	kinaza tyrozynowo-białkowa (ang. receptor tyrosine kinase protein)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGS</b>	sekwencjonowanie nowej generacji
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PDGFRa</b>	receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor alpha)
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Lekowych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Wytyczne i rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>9</b>
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami ChPL .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>16</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	16
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych .....	18
7.2.1.1. Dane wejściowe .....	18
7.2.1.2. Wyniki.....	20
7.3. Ograniczenia .....	24
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>26</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
10.1. Załącznik 1 .....	27
10.2. Załącznik 2 .....	28

# 1.Podstawowe informacje o zleceniu

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

20.03.2023 r.  
PLR.4506.3.2023.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w zakresie przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) Minister Zdrowia zwraca się z prośbą do AOTMiT o przygotowanie materiałów analitycznych w zakresie z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), dotyczących zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

Leczenie sorafenibem pacjentów z GIST, zarówno w ramach programu lekowego B.3, jak i proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii, stanowi wskazanie pozarejestacyjne (off-label).

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

#### Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii C.XX.x:

Sorafenib stosowany w dawce 400 mg (dwa razy dziennie po 200 mg):

- potwierdzenie histopatologiczne zaawansowanego/przerzutowego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST),
- niepowodzenie poprzednich terapii imatynibem oraz sunitynibem.

Stosowanie leczenia powinno być do momentu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych ograniczających możliwość kontynuowania.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii

Lp.	Substancja czynna	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1	SORAFENIBUM	C15	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU
2	SORAFENIBUM	C15.0	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
3	SORAFENIBUM	C15.1	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
4	SORAFENIBUM	C15.2	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
5	SORAFENIBUM	C15.3	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
6	SORAFENIBUM	C15.4	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
7	SORAFENIBUM	C15.5	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
8	SORAFENIBUM	C15.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZEŁYKU
9	SORAFENIBUM	C15.9	PRZEŁYK, NIEOKREŚLONY
10	SORAFENIBUM	C16	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
11	SORAFENIBUM	C16.0	WPUST
12	SORAFENIBUM	C16.1	DNO ŻOŁĄDKA
13	SORAFENIBUM	C16.2	TRZON ŻOŁĄDKA
14	SORAFENIBUM	C16.3	UJŚCIE ODŹWIERNIKA
15	SORAFENIBUM	C16.4	ODŹWIERNIK
16	SORAFENIBUM	C16.5	KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
17	SORAFENIBUM	C16.6	KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
18	SORAFENIBUM	C16.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
19	SORAFENIBUM	C16.9	ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY

Lp.	Substancja czynna	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
20	<b>SORAFENIBUM</b>	C17	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO
21	<b>SORAFENIBUM</b>	C17.0	DWUNASTNICA
22	<b>SORAFENIBUM</b>	C17.1	JELITO CZCZE
23	<b>SORAFENIBUM</b>	C17.2	JELITO KRĘTE
24	<b>SORAFENIBUM</b>	C17.3	UCHYLEK MECKELA
25	<b>SORAFENIBUM</b>	C17.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JELITA CIENKIEGO
26	<b>SORAFENIBUM</b>	C17.9	JELITO CIENKIE, NIEOKREŚLONE
27	<b>SORAFENIBUM</b>	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
28	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.0	JELITO ŚLEPE
29	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.1	WYROSTEK ROBACZKOWY
30	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.2	OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
31	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.3	ZGIĘCIE WĄTROBOWE
32	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.4	OKRĘŻNICA POPRZECZNA
33	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.5	ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE
34	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.6	OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
35	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.7	ESICA
36	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY
37	<b>SORAFENIBUM</b>	C18.9	OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA
38	<b>SORAFENIBUM</b>	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
39	<b>SORAFENIBUM</b>	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY
40	<b>SORAFENIBUM</b>	C48	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
41	<b>SORAFENIBUM</b>	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
42	<b>SORAFENIBUM</b>	C48.1	OKREŚLONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
43	<b>SORAFENIBUM</b>	C48.2	OTRZEWNA, NIEOKREŚLONA
44	<b>SORAFENIBUM</b>	C48.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ

### **Komentarz Agencji:**

- Aktualnie w programie lekowym B.3 dotyczącym leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) refundowane są następujące produkty lecznicze z substancją czynną: sorafenib: Sorafenib G.L., Sorafenib Pharmascience, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Stada, Sorafenib Zentiva<sup>1</sup>.
- Wyżej wymienione produkty lecznicze są również refundowane w programach lekowych B.5 (leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego) i B.10 (leczenie pacjentów z rakiem nerki)<sup>1</sup>.
- Szczegółowe dane dotyczące finansowania produktów leczniczych zawierających sorafenib w programie lekowym B.3 w Załączniku 1. w niniejszym opracowaniu.
- Do zlecenia załączono opinie:
  - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Macieja Krzakowskiego, który zaakceptował proponowane zapisy w załączniku C.XX.x. (sorafenib);
  - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Piotra Potemskiego, w której wskazano, iż terapia sorafenibem stanowi III linię terapii paliatywnej w leczeniu GIST, a także, że zakres kodów ICD-10 powinien być tożsamy z zakresem kodów dla imatynibu.

<sup>1</sup> Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

### 3. Problem zdrowotny

GIST – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego

#### Klasyfikacja ICD-10:

- C15: nowotwór złośliwy przełyku,
- C16: nowotwór złośliwy żołądka,
- C17: nowotwór złośliwy jelita cienkiego,
- C18: nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C20: nowotwór złośliwy odbytnicy,
- C48: nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej.

#### **GIST**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST) są najczęstszymi mięsakami występującymi w obrębie przewodu pokarmowego. Wywodzą się z pluripotencjalnych komórek pnia, z czego >90% posiada mutację genu kodującego białko transbłonowe z aktywnością kinazy tyrozynowej (białko KIT, CD-117).

Wyróżnia się postać niezłośliwą i agresywną GIST. Stopień agresywności zależy między innymi od mutacji, która przyczyniła się do powstania nowotworu. Do najczęściej występujących przyczyn GIST zalicza się uszkodzenia w genie KIT (80-85%), uszkodzenia w genie PDGFRA (ang. platelet-derived growth factor receptor alpha) (5-10%) oraz tzw. „typ dziki” GIST (ok.10%).

GIST najczęściej zlokalizowane są w żołądku (40-70%) i zawierają się w 1-2% wszystkich przypadków nowotworów żołądka. Kolejna częsta lokalizacja guzów to jelito cienkie (20-50%), rzadziej: jelito grube (ok. 5%) i przełyk (<5%). Krwawienie z przewodu pokarmowego i związana z tym anemia to najczęstsze objawy GIST, pozostałe objawy to: osłabienie, ból brzucha, wzdęcia i dyskomfort związany z masą nowotworu.

Nowotwory GIST występują u osób w każdym wieku, jednak najczęściej dochodzi do rozpoznania w grupie wiekowej 55-65 lat. Są zaliczane do nowotworów rzadkich, zachorowalność w przeliczeniu na liczbę mieszkańców wynosi od 1 do 1,4 na 100 tysięcy osób. Według statystyk w Polsce diagnozuje się około 200-300 przypadków rocznie, z czego 30% stanowią przypadki w stadium zaawansowanej choroby. W Rejestrze Klinicznym GIST w Polsce odnotowano ponad 1 500 pacjentów.

Źródło: Szczeklik 2021, [www.mp.pl](http://www.mp.pl), [www.gist.pl](http://www.gist.pl)



## 4. Wytyczne i rekomendacje kliniczne

W związku ze szczegółowym opisem rekomendacji klinicznych dla produktów leczniczych z substancją czynną sorafenib w ramach programu lekowego B.3 dotyczącego leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST odstąpiono od takiego opisu w niniejszym opracowaniu.

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych w leczeniu GIST, przeszukano następujące źródła: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), National Guideline Clearinghouse (NGC), New Zealand Guidelines Group (NZGC), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Health Research and Quality (AHRQ), Trip DataBase. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.03.2023 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania znaleziono cztery rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania sorafenibu w leczeniu GIST.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje
<p><b>ESMO 2022</b> (Europa)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące guzów podścieliska</u></b></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania sorafenibu w leczeniu GIST.</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – Dowody z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych (z podejrzeniem stronniczości) lub metaanaliza takich badań; III – Dowody z prospektywnych badań kohortowych; IV – Dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane; B – Silne lub średnie dowody na skuteczność przy ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie zalecane; C – Niewystraszające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka ani wad, opcjonalnie zalecane.</i></p>
<p><b>PTOK 2019</b> (Polska)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące mięsaków tkanek miękkich u dorosłych</u></b></p> <p>W Polsce istnieje możliwość leczenia chorych za pomocą <b>sorafenibu</b> po progresji w trakcie stosowania imatynibu i sunitynibu. Stosowanie sorafenibu jest możliwe poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego. [II, A]</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I – Dowody z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej.</i></p>
<p><b>NCCN 2023</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu GIST</u></b></p> <p>Leczenie sorafenibem jest wymienione jako dodatkowa terapia w przypadku progresji po leczeniu standardowymi dostępnymi terapiami I i II rzutu. [2A]</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>1 – w oparciu o dowody naukowe wysokiej jakości rekomendacja jest uznana przez NCCN jako odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody naukowe niższej jakości rekomendacja jest uznana przez NCCN jako odpowiednia</i></p>
<p><b>Spanish Group for Sarcoma Research 2016</b> (Hiszpania)</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu GIST</u></b></p> <p><b>Sorafenib</b> może być stosowany u pacjentów po uprzednim nieudanym leczeniu sunitynibem (progresja choroby bądź nietolerancja leku). [III, C]</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I – Dowody z metaanalizy z wielu, dobrze zaprojektowanych badań z grupą kontrolną oraz z badań randomizowanych z niskim ryzykiem błędów fałszywie pozytywnego lub fałszywie negatywnego; II – Dowody</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje
	<p><i>z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego lub badania randomizowane z wysokim ryzykiem błędu fałszywie pozytywnego i/lub fałszywego; III – Dowody z dobrze zaprojektowanych, quasi-eksperymentalnych badań, takich jak nierandomizowane, kohortowe badanie, z jedną grupą kontrolną.</i></p> <p><i><u>Sila rekomendacji:</u></i></p> <p><i>A – dowody z poziomu I lub spójne wyniki z wielu badań o poziomie II, III lub IV; B – dowody z poziomu II, III lub IV, których wyniki są spójne; C – dowody z poziomu II, III lub IV, których wyniki są niespójne.</i></p>

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Podczas przygotowywania raportu wystąpiono z prośbą o opinie do czterech ekspertów. Uzyskano trzy odpowiedzi: Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Emilii Filipczyk-Cisaż i dr. Wiesława Bala.

Podsumowanie informacji ekspertów zawartych w ankietach:

- Zdaniem prof. Emilii Filipczyk-Cisaż i dr. Wiesława Bala przeniesienie refundacji produktów leczniczych z substancją czynną sorafenibum z programu lekowego B.3 do katalogu chemioterapii nie będzie miało wpływu na zmianę liczebności populacji. Według prof. Macieja Krzakowskiego populacja może ulec niewielkiemu zwiększeniu.
- Zdaniem prof. Macieja Krzakowskiego na zmianę liczebności populacji wpłynie zastosowanie kryterium oceniającego stopień sprawności pacjentów oraz potwierdzenie w ten sposób możliwości otrzymywania przez nich leczenia. Zdaniem prof. Emilii Filipczyk-Cisaż i dr. Wiesława Bala nie ma kryteriów, których usunięcie spowodowałoby zmianę liczebności tej populacji.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Wpływ na zmianę liczebności populacji po przeniesieniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib z programu lekowego B.3 do katalogu chemioterapii.	Usunięcie których kryteriów włączenia najbardziej wpłynie na zmianę liczebności populacji?
<p><b>prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b>  <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b>  <b>Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut</b>  <b>Badawczy im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa</b></p>	<p>„Wielkość populacji może ulec niewielkiemu zwiększeniu (dokładna liczba możliwa do oceny na podstawie wielkości populacji chorych leczonych sorafenibem w ramach programu B.3)”.</p>	<p>Proponowane rozwiązanie to umieszczenie kryterium sprawności (w skali 0-1 wg. Klasyfikacji Zuborda-WHO) ze względu na częste upośledzenie sprawności u pacjentów otrzymujących trzecią linię leczenia. Ze względu na ten stan nie powinni otrzymywać leczenia.</p>
<p><b>dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż</b>  <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>  <b>Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław</b></p>	<p>„Nie widzę wpływu w tym zakresie na zwiększenie ilości populacji .Postępowanie jest zgodne z CHPL tak jak było w Programie Lekowym.”          „Kryteria włączenia w Programie Lekowym zwierają takie same kryteria jak w załączniku C.XX.x, pozostałe kryteria włączenia w PL są spójne z chpl, a więc nie można tutaj mówić o usunięciu niektórych kryteriów, korzyścią jest dla personelu leczącego brak potrzeby ewidencjonowania w systemie SMPT co usprawni pracę i ograniczy niepotrzebną biurokrację. I tak każdy chory musi być prowadzony z ogólnie przyjętymi zasadami monitorowania leczenia przy stosowaniu terapii systemowej czy to preparatami w ramach PL czy też stosowania leczenia z katalogu chemioterapii”</p>	<p>„Kryteria włączenia w Programie Lekowym zwierają takie same kryteria jak w załączniku C.XX.x, pozostałe kryteria włączenia w PL są spójne z chpl, a więc nie można tutaj mówić o usunięciu niektórych kryteriów, korzyścią jest dla personelu leczącego brak potrzeby ewidencjonowania w systemie SMPT co usprawni pracę i ograniczy niepotrzebną biurokrację. I tak każdy chory musi być prowadzony z ogólnie przyjętymi zasadami monitorowania leczenia przy stosowaniu terapii systemowej czy to preparatami w ramach PL czy też stosowania leczenia z katalogu chemioterapii”</p>
<p><b>dr n. med. Wiesław Bal</b>  <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>  <b>Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie,</b>  <b>Gliwice</b></p>	<p>„Bez wpływu”.</p>	<p>Brak takich kryteriów.</p>

## 6. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami ChPL

W poniższej tabeli zestawiono wybrane zapisy programu lekowego B.3 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48) z zapisami katalogu chemioterapii oraz ChPL produktów leczniczych z substancją czynną sorafenib (Sorafenib G.L., Sorafenib Pharmascience, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Stada, Sorafenib Zentiva).

Tabela 4. Zapisy programu lekowego B.3 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST z zapisami katalogu chemioterapii oraz ChPL

Kategoria	Program lekowy B.3	Proponowany załącznik dla katalogu chemioterapii	ChPL <sup>2</sup>	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9, C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9, C17, C17.0, C17.1, C17.2, C17.3, C17.8, C17.9, C18, C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20, C48, C48.0, C48.1, C48.2, C48.8)	Zgodnie z ChPL produkt leczniczy (Sorafenib G.L., Sorafenib Pharmascience, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Stada, Sorafenib Zentiva) stosowany jest we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>rak wątrobowokomórkowy,</li> <li>rak nerkowokomórkowy.</li> </ul> We wskazaniu GIST sorafenib (produkty lecznicze: Sorafenib G.L., Sorafenib Pharmascience, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Stada, Sorafenib Zentiva) jest stosowany <i>off label</i> .	W aktualnych zapisach PL sorafenib (produkty lecznicze: Sorafenib G.L., Sorafenib Pharmascience, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Stada, Sorafenib Zentiva) nie jest wskazany w umiejscowieniu C19 (Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego). Natomiast zgodnie z proponowanym załącznikiem do katalogu chemioterapii pacjenci z umiejscowionym GIST w odcinku C19 będą kwalifikowani do leczenia sorafenibem, co może wpłynąć na zwiększenie populacji nim leczonej. W ChPL brak jest informacji na temat wskazań w leczeniu pacjentów z GIST.
Kryteria włączenia	<b>3. Leczenie sorafenibem</b> <b>3.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sorafenibem</b> 1) wiek powyżej 18 r. ż.; 2) potwierdzone rozpoznanie histopatologiczne GIST; 3) brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub udokumentowana na podstawie oceny klinicznej i badań obrazowych; 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej;	Dorośli pacjenci z histopatologicznie potwierdzonym zaawansowanym/przerzutowym nowotworem GIST, po niepowodzeniu wcześniejszym leczeniem imatynibem i sunitynibem.	Nie dotyczy.	Zarówno w ramach programu lekowego, jak i katalogu chemioterapii, sorafenib może być stosowany u dorosłych pacjentów po uprzednim niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Kryteria włączenia do programu lekowego B.3 ograniczają dodatkowo populację włączaną do terapii sorafenibem, obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>brak przerzutów w OUN,</li> <li>określone wyniki badań morfologicznych krwi,</li> <li>prawidłowe wartości wskaźników czynności dla nerek i wątroby,</li> <li>zmiany możliwe do zmierzenia w badaniu TK,</li> </ul>

<sup>2</sup> Brak informacji na temat ostatniej aktualizacji. Data dostępu: 23.03.2023 r.

Kategoria	Program lekowy B.3	Proponowany załącznik dla katalogu chemioterapii	ChPL <sup>2</sup>	Komentarz analityków AOTMiT
	5) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu; 6) brak przerzutów w OUN; 7) potwierdzony stan sprawności ogólnej według klasyfikacji Zuborda- WHO (0-1); 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ , stężenie hemoglobiny $\geq 10,0\ \text{g/dl}$ ; 9) 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); 10) brak przeciwwskazań do stosowania sorafenibu.			<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub udokumentowana obecność przerzutów,</li> <li>• brak przeciwwskazań do leczenia sorafenibem.</li> </ul> Brak powyższych ograniczeń w treści proponowanego załącznika do katalogu chemioterapii może się wiązać z rozszerzeniem względem programu lekowego B.3 populacji leczonej sorafenibem.
<b>Schemat dawkowania</b>	Sorafenib: 800 mg/dobę (w dwóch dawkach 2x 400mg).	Sorafenib stosowany w dawce 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) 2 razy na dobę.	ChPL: Sorafenib G.L., Sorafenib Pharmascience, Sorafenib Sandoz, Sorafenib Stada, Sorafenib Zentiva: zalecana dawka dla osoby dorosłej: 800 mg/dobę (2 x dobę 2 tabletki 200mg)	Zarówno w programie lekowym B.3, proponowanym załączniku dla chemioterapii, jak i ChPL schemat dawkowania jest taki sam.
<b>Określenie czasu leczenia i kryteria wyłączenia</b>	<b>3.2. Określenie czasu leczenia sorafenibem w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. <b>3.3. Wyłączenie z programu leczenia sorafenibem</b>	Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.	Leczenie powinno być stosowane tak długo, jak stwierdza się korzyść kliniczną lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.	Kryteria wyłączenia z leczenia sorafenibem w programie lekowym B.3. zostały szczegółowo opisane  W proponowanym załączniku do chemioterapii i ChPL został jedynie określony czas leczenia i zakończenia. Wskazano, iż terapię sorafenibem należy zakończyć w przypadku wystąpienia progresji lub niepożądanych działań, które ograniczałyby możliwość kontynuowania terapii.

Kategoria	Program lekowy B.3	Proponowany załącznik dla katalogu chemioterapii	ChPL <sup>2</sup>	Komentarz analityków AOTMiT
	<ol style="list-style-type: none"><li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib;</li><li>2) udokumentowana progresja choroby podczas stosowania sorafenibu;</li><li>3) długotrwałe (&gt;28 dni), działania niepożądane w stopniu <math>\geq 3</math> wg. klasyfikacji WHO, nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki;</li><li>4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 wg. klasyfikacji Zubroda-WHO;</li><li>5) rezygnacja pacjenta.</li></ol>			W związku powyższym, zmiana kategorii dostępności refundacyjnej daje możliwości stosowania sorafenibu u większej liczby chorych na GIST (potencjalne rozszerzenie populacji).

## 7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych NFZ w latach 2018-2021 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych sorafenibem w programie B.3 wyniosła 77 w 2018 r., 72 w 2019 r., 65 w 2020 r. oraz 62 w 2021 r. Wysokość środków przeznaczonych na refundację leków zawierających sorafenib w PL B.3 wyniosła odpowiednio ok. 3,35 mln PLN w 2018 r.; 2,45 mln PLN w 2019 r.; 2,83 mln PLN w 2020 r. i 2,23 mln PLN w 2021 r.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Populacja leczona sorafenibem w PL B.3 (w latach 2014-2021)**

Wiek	Liczba pacjentów leczonych sorafenibem w PL B.3							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
> 17 r.ż.	20	60	64	82	77	72	65	62

**Tabela 6. Wydatki w PL B.3 wg. produktu jednostkowego (w latach 2014-2021); populacja > 17 r.ż.**

Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	600 948	745 301	730 412	898 151	533 433	-	-	-
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie adjuwantowe	-	-	-	-	62 516	169 457	160 858	106 960
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie choroby rozsianej lub nieoperacyjnej – 1 rok terapii	-	-	-	-	144 883	475 112	477 507	273 868
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie choroby rozsianej lub nieoperacyjnej – 2 i kolejny rok terapii	-	-	-	-	302 722	618 038	532 980	813 198
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	142 803	80 685	98 397	153 576	132 875	116 813	102 797	111 693
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	66 608	92 034	55 656	52 586	32 513	31 150	29 690	37 991



Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Imatinibum – p.o. 1 mg	67 982 846	75 326 779	78 636 381	70 923 009	73 952 854	72 046 573	63 799 914	48 590 389
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	623 418	733 288	805 796	869 386	915 289	948 049	801 242	811 885
Sorafenibum – p.o. 1 mg	301 071	2 817 956	3 047 774	3 840 326	3 347 600	2 447 675	2 831 762	2 231 827
Sunitinibum – p.o. 1 mg	4 831 850	5 436 142	6 670 393	638 2507	6 742 960	7 219 839	6 154 851	7 337 834
<b>Łącznie</b>	<b>74 549 543</b>	<b>85 232 186</b>	<b>90 044 809</b>	<b>83 119 541</b>	<b>86 167 644</b>	<b>84 072 706</b>	<b>74 891 600</b>	<b>60 315 645</b>

## 7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### Cel

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

### Perspektywa

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

### Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 r. do grudnia 2024 r.

### Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której sorafenib refundowany jest w ramach programu lekowego. Scenariusz nowy zakłada refundację sorafenibu w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

### Analiza wrażliwości

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

### Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.2.2.).

#### 7.2.1.1. Dane wejściowe

##### Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych sorafenibem z PL B.3 w latach 2015-2021. Prognozy na lata 2023 oraz 2024 dokonano przy użyciu regresji liniowej. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej. Testowano również dolny (MIN) i górny (MAX) zakres przedziału ufności dla predykcji.

Tabela 7. Populacja leczona sorafenibem w PL B.3 wraz z predykcją na lata 2022-2024

Liczba pacjentów leczonych sorafenibem w PL B3					Predykcja				
2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
60	64	82	77	72	65	62	83 (66-104)	88 (67-115)	94 (69-129)

W analizie wrażliwości testowano wzrost wielkości populacji o 5% (SA1).

Tabela 8. Populacja uwzględniona w analizie

Scenariusz	Istniejący		Nowy	
	2023	2024	2023	2024
Podstawowy (BC)	88	94	88	94
Minimalny (MIN)	67	69	67	69
Maksymalny (MAX)	116	129	116	129
Wrażliwości 1 (SA1)	88	94	93	99

## Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku;
- koszty monitorowania;
- koszty podania.

### Koszty leku

W wariantach podstawowym koszt sorafenibu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach PL B.3 w roku 2021 (według dostępnych danych NFZ pozostających w dyspozycji Wydziału Oceny Technologii Medycznych Agencji). W analizie wrażliwości testowano cenę za 1 mg substancji zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. <sup>3</sup>(SA2).

Ilość opakowań sorafenibu na rok przyjęto jako średnią ilość opakowań rozliczonych rocznie na pacjenta w ramach PL B.3 w latach 2014-2021 (według dostępnych danych NFZ pozostających w dyspozycji Wydziału Oceny Technologii Medycznych Agencji).

Wielkość opakowania sorafenibu przyjęto jako średnią wielkość opakowania rozliczoną w ramach PL B.3 w latach 2014-2021 (według dostępnych danych NFZ pozostających w dyspozycji Wydziału Oceny Technologii Medycznych Agencji).

**Tabela 9. Koszty leku uwzględnione w analizie**

Scenariusz	Istniejący	Nowy
<b>Podstawowy (BC)</b>	0,31 PLN/mg	0,31 PLN/mg
	4,88 opakowań/rok	4,88 opakowań/rok
	21 368,11 mg/opakowanie	21 368,11 mg/opakowanie
<b>Wrażliwości 3 (SA2)</b>	0,11 PLN/mg	0,11 PLN/mg
	4,88 opakowań/rok	4,88 opakowań/rok
	21 368,11 mg/opakowanie	21 368,11 mg/opakowanie

### Monitorowanie terapii

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczeń:

- 5.08.08.0000111 – diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie choroby rozsianej lub nieoperacyjnej – 1 rok terapii;
- 5.08.08.0000112 – diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie choroby rozsianej lub nieoperacyjnej – 2 i kolejny rok terapii;
- 5.08.08.0000113 – diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie adjuwantowe;

ważony udziałem poszczególnych świadczeń.

W analizie wrażliwości testowano średni sumaryczny roczny odsetek powyższych świadczeń na pacjenta rozliczony w PL B.3 (SA3).

W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące. W analizie wrażliwości testowano wykonanie świadczenia raz w miesiącu (SA4) oraz raz na trzy miesiące (SA5).

Dane źródłowe dotyczące wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Załączniku 2.

<sup>3</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8351.html> (dostęp: 15.03.2023 r.)

**Tabela 10. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie**

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	2 339,65 PLN/rok	1 622,4 PLN/rok
Wrażliwości 4 (SA3)	878,99 PLN/rok	1 622,4 PLN/rok
Wrażliwości 5 (SA4)	2 339,65 PLN/rok	3 244,8 PLN/rok
Wrażliwości 6 (SA5)	2 339,65 PLN/rok	1 081,6 PLN/rok

Koszty podania

Koszt podania doliczony jest jednorazowo do każdego opakowania produktu.

W scenariuszu istniejącym koszt podania leku określono jako koszt świadczeń:

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

ważony odsetkiem ich realizacji w programie B.3.

W scenariuszu nowym koszty podania leku określono jako koszt świadczeń:

- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych;
- 5.08.05.0000175 – hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków ważony odsetkiem analogicznie jak w scenariuszu istniejącym;
- 5.08.05.0000173 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii;

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie B3.

Dane źródłowe dotyczące wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Załączniku 2.

**Tabela 11. Koszty podania uwzględnione w analizie**

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	120,40 PLN/podanie	186,62 PLN/podanie

**7.2.1.2. Wyniki**

Prognozowaną liczebność populacji oraz wpływ na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabelach poniżej.

**Analiza podstawowa****Tabela 12. Prognozowana liczebność populacji: scenariusz istniejący oraz nowy**

Wariant	2023	2024
Scenariusz istniejący	BC: 88 (MIN: 67; MAX: 116)	BC: 94 (MIN: 69; MAX: 129)
Scenariusz nowy	BC: 88 (MIN: 67; MAX: 116)	BC: 94 (MIN: 69; MAX: 129)
Różnica	BC: 0 (MIN: 0; MAX: 0)	BC: 0 (MIN: 0; MAX: 0)

**Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym z perspektywy NFZ [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2023	2024
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 818 943	3 011 144
Koszty pozostałe	257 596	275 159
Koszty sumaryczne	3 076 539	3 286 303
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 818 943	3 011 144
Koszty pozostałe	222 919	238 118
Koszty sumaryczne	3 041 863	3 249 263
<b>Wydatki inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	-34 676	-37 040
Koszty sumaryczne	-34 676	-37 040

Wyniki analizy w wariantach podstawowych wskazują, że przeniesienie sorafenibu z programu lekowego do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 35 tys. PLN w 2023 i około 37 tys. PLN w 2024 roku.

### Analiza wrażliwości

**Tabela 14. Podsumowanie wariantów analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet**

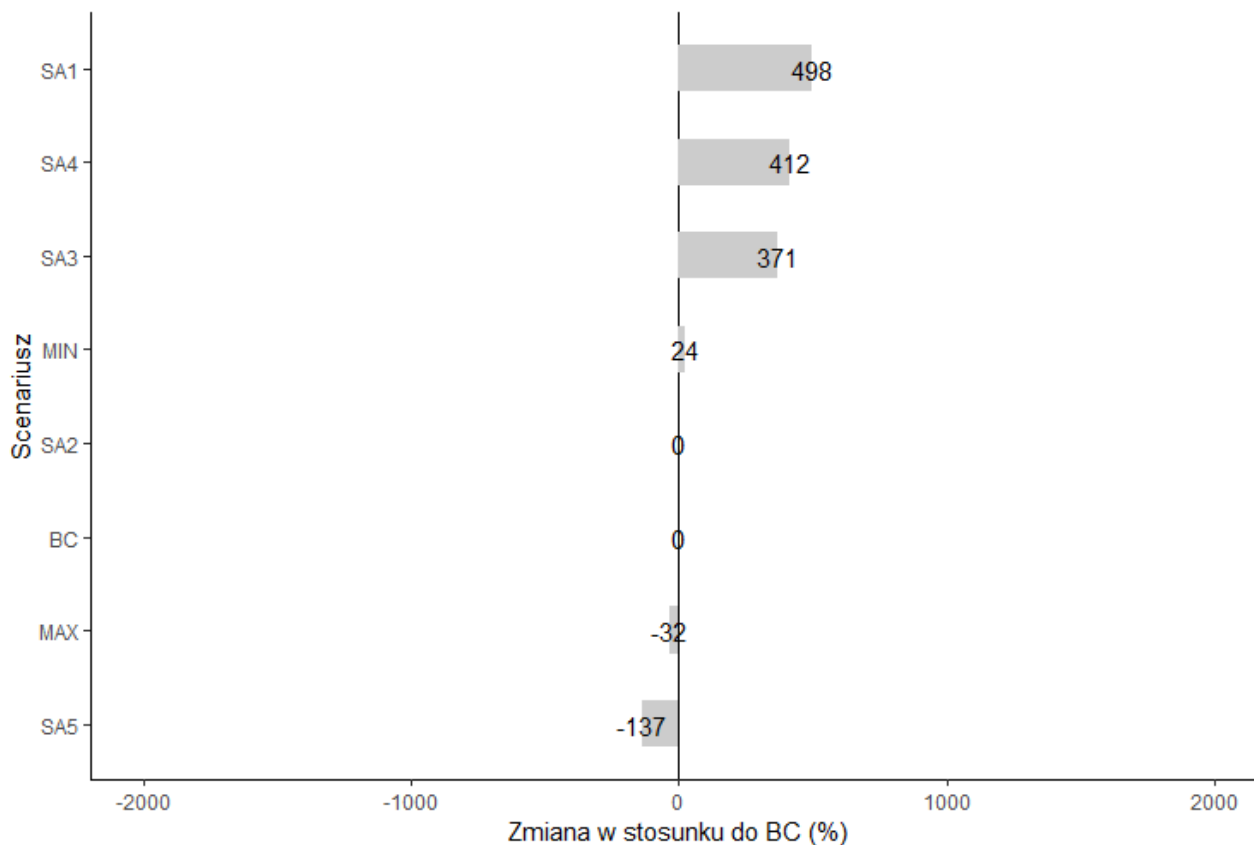
Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
MIN	Wielkość populacji w 2023-2024	Wartość predykcji dla populacji na lata 2023-2024	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
MAX	Wielkość populacji w 2023-2024	Wartość predykcji dla populacji na lata 2023-2024	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
SA1	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji.	Wzrost wielkości populacji o 5%.
SA2	Cena sorafenibu	Średnia cena za 1 mg sorafenibu rozliczona w 2021 w PL B3.	Średnia za okres styczeń - październik 2022 r. na podstawie „Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2022 r.”
SA3	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczeń: 5.08.08.0000111, 5.08.08.0000112 oraz 5.08.08.0000113 ważony udziałem poszczególnych świadczeń	Koszt świadczeń: 5.08.08.0000111, 5.08.08.0000112 oraz 5.08.08.0000113 ważony udziałem poszczególnych świadczeń oraz średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia
SA4	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc
SA5	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, największą różnicę wydatków inkrementalnych w stosunku do scenariusza podstawowego zaobserwowano w:

- Scenariuszu 1 – wzrost wydatków inkrementalnych o 498%,

- Scenariuszu 4 – wzrost wydatków inkrementalnych o 412%,
- Scenariuszu 3 – wzrost wydatków inkrementalnych o 371%,

Zmianę wnioskowaną zaobserwowano w scenariuszach 1 (uwzględnienie 5% wzrostu liczebności populacji), 3 (alternatywne koszty monitorowania leczenia w scenariuszu istniejącym) i 4 (alternatywne koszty monitorowania leczenia w scenariuszu nowym).



Rysunek 1. Wykres tornado dla analizy wrażliwości (wyniki dla 2023 r.)

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet [tys. PLN]

Wariant	Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2023	2024	2023	2024	2023	2024
BC	Lek	2 818 943	3 011 144	2 818 943	3 011 144	0	0
	Pozostałe	257 596	275 159	222 919	238 118	-34 676	-37 040
	Sumaryczne	3 076 539	3 286 303	3 041 863	3 249 263	-34 676	-37 040
MIN	Lek	2 146 241	2 210 308	2 146 241	2 210 308	0	0
	Pozostałe	196 124	201 978	169 723	174 789	-26 401	-27 189
	Sumaryczne	2 342 365	2 412 286	2 315 964	2 385 097	-26 401	-27 189
MAX	Lek	3 715 880	4 132 315	3 715 880	4 132 315	0	0
	Pozostałe	339 558	377 612	293 848	326 780	-45 710	-50 832
	Sumaryczne	4 055 438	4 509 926	4 009 728	4 459 094	-45 710	-50 832
SA1	Lek	2 818 943	3 011 144	2 979 111	3 171 311	160 167	160 167
	Pozostałe	257 596	275 159	235 585	250 784	-22 010	-24 375
	Sumaryczne	3 076 539	3 286 303	3 214 696	3 422 096	138 157	135 793
SA2	Lek	1 031 141	1 101 446	1 031 141	1 101 446	0	0
	Pozostałe	257 596	275 159	222 919	238 118	-34 676	-37 040

	Sumaryczne	1 288 736	1 376 605	1 254 060	1 339 564	-34 676	-37 040
<b>SA3</b>	Lek	2 818 943	3 011 144	2 818 943	3 011 144	0	0
	Pozostałe	129 057	137 856	222 919	238 118	93 862	100 262
	Sumaryczne	2 948 000	3 149 000	3 041 863	3 249 263	93 862	100 262
<b>SA4</b>	Lek	2 818 943	3 011 144	2 818 943	3 011 144	0	0
	Pozostałe	257 596	275 159	365 691	390 624	108 095	115 465
	Sumaryczne	3 076 539	3 286 303	3 184 634	3 401 768	108 095	115 465
<b>SA5</b>	Lek	2 807 624	2 999 053	2 807 624	2 999 053	0	0
	Pozostałe	257 596	275 159	175 329	187 283	-82 267	-87 876
	Sumaryczne	3 065 219	3 274 212	2 982 953	3 186 336	-82 267	-87 876

### 7.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Prognozy populacji na lata 2023-2024 dokonano na podstawie krótkiego okresu zbierania danych (dysponowano danymi za 2014-2021);
- Nie uzyskano danych dotyczących szacowanego wzrostu populacji wynikającej ze zmiany kategorii dostępności refundacyjnej, przez co przedstawione w ramach analizy wrażliwości oszacowanie, uwzględniające 5% wzrost liczebności populacji, obarczone jest dużą niepewnością;
- Ze względu na zmianę ceny sorafenibu w czasie, koszt substancji przyjęto jako średnią cenę za 1 mg rozliczoną u pacjentów w PL B.3 w 2022 roku. Analitycy nie dysponowali informacjami dotyczącymi funkcjonujących instrumentów podziału ryzyka.
- Analiza wrażliwości wykazała, że danymi obciążonymi największą niepewnością są założenia dotyczące liczebności populacji i kosztów monitorowania leczenia.



## 8. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.), pismem znak PLR.4506.3.2023.PT (data wpływu do AOTMiT 20.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości w zakresie z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w zakresie zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib z programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

### Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wystąpiono z prośbą o opinie do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano trzy odpowiedzi – prof. Macieja Krzakowskiego oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej – dr Emilii Filipczyk-Cisarż i dr Wiesława Bala.

Poniżej podsumowano informacje zawarte w przekazanych opiniach ankietowanych ekspertów:

- prof. Maciej Krzakowski: proponowana zmiana kategorii dostępności refundacyjnej może spowodować niewielkie zwiększenie populacji leczonej sorafenibem; propozycja umieszczenia w projektowanym załączniku dla katalogu chemioterapii kryterium sprawności: „(w skali 0-1 wg. Klasyfikacji Zuborda-WHO)”;
- dr Emilia Filipczyk-Cisarż: szacowany brak wpływu na liczebność populacji leczonej sorafenibem; wskazanie na spójność kryteriów włączenia do PL, projektowanym załączniku dla katalogu chemioterapii oraz ChPL, a także usprawnienie pracy personelu leczącego i ograniczenie biurokracji;
- dr Wiesław Bal: proponowana zmiana kategorii dostępności refundacyjnej nie wpłynie na liczebność populacji leczonej sorafenibem.

### Komentarz Agencji:

Zgodnie z zapisami proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii, kryteria włączenia do leczenia sorafenibem miałyby zostać poszerzone względem aktualnego PL B.3 o pacjentów z nowotworami zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19). Ponadto, kryteria kwalifikacji do terapii sorafenibem w ramach chemioterapii nie zawierają aktualnych ograniczeń zawartych w PL B.3 (tj.: brak przerzutów w OUN; określone wyniki badań morfologicznych krwi, warunek prawidłowych wartości wskaźników czynności dla nerek i wątroby; obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu TK oraz brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub udokumentowana obecność przerzutów). W związku z powyższym, zmiana kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib może się wiązać z rozszerzeniem względem populacji programu lekowego B.3 populacji leczonej sorafenibem.

### **Wpływ na wydatki płatnika publicznego.**

Prognozowana liczba chorych leczonych sorafenibem po zmianie kategorii refundacyjnej wynosi 88 pacjentów w 2023 roku (min: 67, max: 116) oraz 94 osób w 2024 roku (min: 69, max: 129).

Wyniki analizy w wariantach podstawowym wskazują, że przeniesienie sorafenibu z programu lekowego do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 35 tys. PLN w 2023 i około 37 tys. PLN w 2024 roku.

Scenariuszowa analiza wrażliwości wskazuje na dużą zmienność wyników. Zmianę wnioskowaną zaobserwowano w 3 scenariuszach, w ramach których uwzględniono: 5% wzrostu liczebności populacji (wzrost wydatków inkrementalnych o 498%), alternatywne koszty monitorowania leczenia w scenariuszu istniejącym (wzrost wydatków inkrementalnych o 412%) oraz alternatywne koszty monitorowania leczenia w scenariuszu nowym (wzrost wydatków inkrementalnych o 371%).

## 9. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

<b>ESMO 2022</b>	Casali G. P. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO/EURACAN/GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2022 Jan;33(1):20-33.
<b>NCCN 2023</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastrointestinal Stromal Tumors Version 1.2023 — March 13, 2023
<b>PTOK 2019</b>	Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017; 13: 181–201
<b>Spanish Group for Sarcoma Research 2016</b>	Poveda A et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). <i>Cancer Treatment Reviews</i> 55 (2017) 107–119

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL SorafenibG.L.</b>	Charakterystyka produktu leczniczego SorafenibG.L., <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp: 20.03.2023 r.)
<b>ChPL SorafenibPharmacie</b>	Charakterystyka produktu leczniczego SorafenibPharmacie, <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp: 20.03.2023 r.)
<b>ChPL SorafenibSandoz</b>	Charakterystyka produktu leczniczego SorafenibSandoz, <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp: 20.03.2023 r.)
<b>ChPL SorafenibStada</b>	Charakterystyka produktu leczniczego SorafenibStada, <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp: 20.03.2023 r.)
<b>ChPL SorafenibZentiva</b>	Charakterystyka produktu leczniczego SorafenibZentiva, <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (dostęp: 20.03.2023 r.)
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2023 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r</a>
<b>R 4.2.2.</b>	R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <a href="https://www.R-project.org/">https://www.R-project.org/</a> .
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL</b>	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii; <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17_2022_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarz%C4%85dzenie-17_2022_DGL</a>
<b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 31/2023/DGL</b>	Zarządzenie NR 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe; <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL</a>

## 10. Załączniki

### 10.1. Załącznik 1

Tabela 16. Technologie medyczne zawierające substancję czynną sorafenib refundowane w ramach programu lekowego B.3 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2023 r.<sup>4</sup>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1078.0 Sorafenib</b>							
Sorafenib Teva, tabl. Powl., 200 mg	112 szt.	05909991423711	2268,00	2381,40	2063,88	bezpłatny	0
Sorafenib G.L., tabl. powl., 200 mg	112 szt.	09008732012415	2116,80	2222,64	2063,88	bezpłatny	0
Sorafenib Pharmascience, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909991456849	1998,00	2097,90	2063,88	bezpłatny	0
Sorafenib Sandoz, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	07613421047009	3024,00	3175,20	2063,88	bezpłatny	0
Sorafenib Stada, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909991459239	1965,60	2063,88	2063,88	bezpłatny	0
Sorafenib Zentiva, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909991440145	3020,76	3171,80	2063,88	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

<sup>4</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (dostęp: 29.03.2023 r.)

## 10.2. Załącznik 2

**Tabela 17. Wyceny świadczeń uwzględnionych w analizie**

Kod świadczenia	Wycena	Źródło
5.08.08.0000111	3,216,00	Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 31/2023/DGL
5.08.08.0000112	2,245,00	Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 31/2023/DGL
5.08.08.0000113	1,480,00	Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 31/2023/DGL
5.08.07.0000001	486,72	Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 31/2023/DGL
5.08.07.0000003	486,72	Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 31/2023/DGL
5.08.07.0000004	900,00	Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 31/2023/DGL
5.08.05.0000171	557,00	Załącznik Nr 1e do zarządzenia Nr 17/2022/DGL
5.08.05.0000175	390,00	Załącznik Nr 1e do zarządzenia Nr 17/2022/DGL
5.08.05.0000173	181,00	Załącznik Nr 1e do zarządzenia Nr 17/2022/DGL