



Warszawa, dnia 17 lutego 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.5.2025.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, starszy specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan
Marek Kos
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 22 listopada 2024 r. (znak: PLR2.4503.3.2.2024.KK), wydane na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dotyczące wydania opinii w zakresie utworzenia wspólnej grupy limitowej dla sorafenibu uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 15/2025 z dnia 17 lutego 2025 r. w sprawie utworzenia wspólnej grupy limitowej (z grup: 1078.0 – Sorafenib oraz 1078.1 – Sorafenib-2), w ramach której finansowana będzie substancja czynna sorafenib, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach – w kategorii dostępności, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt 3 lit. a ustawy o refundacji.

Metodyka oceny

Procedowana zmiana dotyczy utworzenia wspólnej grupy limitowej z jednoczesną zmianą kategorii dostępności refundacyjnej dla substancji czynnej sorafenib. Kategoria dostępności o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt 3 lit. a ustawy o refundacji dotyczy leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zlecenie Ministra Zdrowia referowało do lit. b, jednak mając na względzie dookreślenie sugerujące, że chodzi o pełen zakres zarejestrowanych wskazań, przyjęto przedmiot opinii określony jako lit. a. Aktualnie substancja dostępna w trzech załącznikach do katalogu chemioterapii (C.89.a, C89.b, C89.c), w których określono zakres wskazań do refundowanego leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, wątroby, nerki oraz w programie lekowym B.119 związanego z leczeniem zróżnicowanego raka tarczycy.

Celem oceny zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej z jednoczesną zmianą kategorii dostępności w przypadku jednego z refundowanych wskazań przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- I. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazań pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- II. Przegląd kryteriów dla populacji analizowanej w rejestracyjnym badaniu klinicznym.
- III. Wskazanie okoliczności dla zasadności tworzenia wspólnej grupy limitowej.
- IV. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Problem decyzyjny

Powstanie grupy limitowej 1078.1 – Sorafenib-2 uwzględniało Opinię Rady Przejrzystości z 29 listopada 2021 r. nr 175/2021. Zgodnie z wówczas obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, produkty lecznicze zawierające sorafenib były umieszczone wyłącznie w grupie limitowej 1078.0 – Sorafenib. Produkt leczniczy Nexavar do września 2021 r. był jedynym refundowanym produktem zawierającym sorafenib. W związku z objęciem refundacją generyków na czas wydawania opinii w grupie tej zawarto leki Nexavar, Sorafenib Sandoz i Sorafenib Zentiva. Zakres wskazań refundowanych wynikał z dostępności w programach lekowych właściwych do leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), raka wątrobowokomórkowego i raka nerki. Lek Nexavar od lipca 2021 r. był dodatkowo objęty finansowaniem w ramach programu lekowego właściwego do leczenia raka tarczycy. Wskazanie to zarejestrowano wyłącznie dla produktu oryginalnego w maju 2014 roku, przez co do 2024 roku obowiązywał 10-letni okres wyłączności rynkowej. Ta okoliczność wykluczała zrównanie wskazań refundacyjnych w obrębie grupy 1078.0. W przypadku pozostawienia leku Nexavar w istniejącej na tamten czas wspólnej z odpowiednikami grupie limitowej świadczeniodawcy byłiby zmuszeni do pokrywania różnicy pomiędzy wysokością limitu finansowania, wyznaczonej przez odpowiednik Sorafenib Zentiva. W związku z powyższym podjęto decyzję o zasadności rozdzielania grupy limitowej dla sorafenibu na dwie odrębne.

Aktualnie w przypadku produktu Nexavar upłynął okres wyłączności rynkowej, w związku z czym możliwe jest rozpatrywanie zrównania wskazań refundacyjnych względem pozostałych produktów leczniczych.

Zakres wskazań refundacyjnych w grupie 1078.0, Sorafenib, obejmuje:

- stosowanie u dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym / przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia imatynibem oraz sunitynibem, do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających kontynuowanie dalszego stosowania;
- stosowanie u pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC), którzy wcześniej nie zostali poddani systemowemu leczeniu z powodu HCC, do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających kontynuowanie dalszego stosowania;
- stosowanie u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym,
 - o korzystnym lub pośrednim rokowaniu wg IMDC,
 - u których niestosowano wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowych (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanib),
 - udokumentowano niepowodzenie leczenia cytokinami (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanib),

- po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego,
- do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Charakterystyki Produktów Leczniczych

Wskazania rejestracyjne dla aktualnie refundowanych (stan na okres styczeń-marzec 2025) produktów leczniczych zawierających sorafenib są następujące:

- Nexavar:
 - leczenie raka wątrobowokomórkowego [HCC];
 - leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii [RCC];
 - leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym / pęcherzykowym / z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym [DTC];
- Sorafenib Accord:
 - HCC; RCC;
- Sorafenib G.L.:
 - HCC; RCC;
- Sorafenib Sandoz:
 - HCC; RCC;
- Sorafenib Stada:
 - HCC; RCC; DTC;
- Sorafenib Zentiva:
 - HCC; RCC; DTC.

W odniesieniu do DTC zgodnie z ChPL bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Nexavar wykazano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy. Badanie to objęło 417 pacjentów. Główne kryteria kwalifikacji stanowiły stadium zaawansowane nowotworu, progresja choroby w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem i DTC oporny na leczenie jodem radioaktywnym (RAI). DTC oporny na RAI był zdefiniowany jako obecność zmiany bez wychwytu RAI na skanie RAI lub otrzymujący łączną dawkę RAI $\geq 22,2$ GBq lub jako obecność progresji po leczeniu RAI w ciągu 16 miesięcy od zakwalifikowania lub po dwóch cyklach RAI w odstępie 16 miesięcy. U większości pacjentów stwierdzono obecność raka brodawkowatego (56,8%), następnie pęcherzykowego (25,4%) i słabo zróżnicowanego¹ (9,6%).

Wpływ sorafenibu na czas przeżycia wolnego od progresji był istotny statystycznie, różnica względem placebo wyniosła 5 miesięcy. Efekt był spójny niezależnie od obszaru geograficznego, wieku powyżej lub poniżej 60 lat, płci, podtypu histologicznego raka i obecności lub nieobecności przerzutów do kości. Zgodnie z wynikami badania nie było znamiennej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym między leczonymi grupami. Nie zaobserwowano żadnej odpowiedzi całkowitej na leczenie sorafenibem wg kryteriów RECIST.

Proponowane brzmienie wskazania dla sorafenibu, którego dotyczy włączenie do wspólnej grupy limitowej 1078.0 – Sorafenib jest następujące: brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny rak tarczycy w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót, wznowa

¹ m.in. z komórek Hürthle'a

lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego z opornością na jod promieniotwórczy (udokumentowana nieskuteczność leczenia radioaktywnym jodem rozumiana jako obecność co najmniej jednej zmiany nie wychwytyjącej jodu lub progresji pomimo wychwyty jodu lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi²) lub niekwalifikujący się do tej terapii, ze stwierdzoną progresją choroby w okresie do 14 miesięcy przed włączeniem do programu.

Mając na uwadze dokumentację rejestracyjną należy zauważyć, że proponowane brzmienie wskazania refundacyjnego dla leczenia zróżnicowanego raka tarczycy sorafenibem jest spójne z dowodami naukowymi, stanowiącymi podstawę rejestracji. Niemniej, brzmienie wskazania rejestracyjnego nie obejmuje kwestii związanych z definicją oporności, czy maksymalnego okresu, w którym stwierdzono progresję choroby i jest sformułowane bardziej ogólnie.

Spełnienie kryteriów dla tworzenia wspólnej grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, dopuszcza się w trakcie obowiązywania decyzji refundacyjnej tworzenie wspólnych grup limitowych oraz dokonanie zmiany w grupach limitowych. Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający:

- tę samą nazwę międzynarodową;
- inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

Podstawą Opinii Prezesa jest porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w danym stanie klinicznym.

Uwagę zwraca różnica poziomu kosztów jednostkowych substancji czynnych. Od maja 2024 r. odnotowano spadek cen sorafenibu stosowanego w leczeniu tarczycy do poziomu 11 gr/mg, koszt jednostkowy w innych wskazaniach wyniósł 3 gr/mg. Dla przykładu koszt leczenia sorafenibem 65 pacjentów w 2023 r. wyniósł 1,19 mln zł. W sytuacji połączenia grup i ujednoczenia wskazań refundacyjnych koszt leczenia tożsamej populacji pacjentów wyniósłby 0,26 mln zł – redukcja niemal 80%.

Wszystkie analizowane produkty lecznicze, które zamieszczone są aktualnie w grupach limitowych 1078.0 – Sorafenib oraz 1078.1 – Sorafenib-2 mają identyczną nazwę powszechnie stosowaną, określoną jako sorafenibum. Ponadto we wszystkich produktach sorafenib jest w postaci tozylanu, w tabletkach do stosowania doustnego.

W związku z powyższym ustawowe kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej zostają spełnione. Leki mają tę samą nazwę międzynarodową, leki biopodobne z założenia uzyskują podobny efekt terapeutyczny, dodatkowo stwierdzono znacząco niższy koszt uzyskiwania efektu zdrowotnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W latach 2014-2024 (I połowa) obserwowano spadek sprawozdawanej w programach lekowych, chemio i radioterapii liczebności pacjentów z rozpoznaniem C73, wskazującym na raka tarczycy. W 2014 r. było to 4 814 pacjentów, głównie korzystających z terapii izotopowej (95%), w ostatnim w pełni sprawozdanym 2023 roku było to 3 795 pacjentów, również w zdecydowanej większości sprawozdanych w leczeniu izotopami (89%). Program lekowy B.119 został wprowadzony wraz z wejściem w życie obwieszczenia na lipiec 2021 r., pierwszy pacjent, u którego sprawozdano sorafenib został odnotowany we wrześniu. Dostępne dane NFZ do końca pierwszej połowy 2024 r. wskazują, że przedmiotową substancję czynną

² 600 Milicurie [mCi] = 22,2 Gigabecquerel [Gbp]

łącznie podano u 109 pacjentów (15, 62, 65, 53 odpowiednio w kolejnych latach). Średni roczny koszt leczenia w pełnych latach sprawozdawczych (2022-2023) wyniósł 18,3 tys. zł.

Mając na uwadze funkcjonowanie programu od ponad trzech lat oraz utrzymanie brzmienia kryteriów kwalifikacji nie należy oczekiwać znaczącego wzrostu zainteresowania klinicystów sorafenibem w leczeniu raka tarczycy.

Analiza w podejściu konserwatywnym, w której założono znaczący wzrost populacji w związku z utworzeniem wspólnej grupy limitowej oraz ujednoczeniem kategorii refundacyjnej wykazała oszczędności płatnika rzędu 3,5 mln zł.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę kryteria tworzenia grup limitowych oraz wyniki wpływu na budżet płatnika publicznego **pozytywnie ocenia zasadność** utworzenia wspólnej grupy limitowej (z grup: 1078.0 – Sorafenib oraz 1078.1 – Sorafenib-2), w ramach której finansowana będzie substancja czynna sorafenib, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach – w kategorii dostępności – leki stosowane w chemioterapii.

Należy mieć również na uwadze rozstrzygnięcie w Opinii powiązanej nr 16/2025.

Do rozważenia pozostaje kwestia nadania brzmienia podstawowego kryterium kwalifikacji zgodnie z katalogiem typów raka tarczycy zawartym we wskazaniu rejestracyjnym, czyli rak tarczycy typu brodawkowatego, pęcherzykowego lub z komórek Hürthle'a, na rzecz określenia rak onkocytny. Zmiana miałaby wyłącznie charakter porządkowy.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2025 z dnia 17 lutego 2025 roku w sprawie przeniesienia substancji czynnej sorafenib z programu lekowego B.119. do katalogu leków refundowanych w chemioterapii oraz utworzenia wspólnej grupy limitowej
- Raport nr: OT.422.0.80.2024; Opracowanie dotyczące zmiany dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających substancję czynną sorafenib z programu lekowego B.119: „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C 73)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii; Data ukończenia: 12 lutego 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia