



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

OT.422.1.22.2023

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.

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: osoby fizycznej.

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

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSH	British Society for Haematology
ccRCC	jasnokomórkowy rak nerki (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
GIST	mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
i.m.	podanie domięśniowe
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10, ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision</i>
IHC	badanie immunohistochemiczne
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.)
MANEC	mieszany rak gruczołowo – neuroendokryny (ang. <i>mixed adenoneuroendocrine carcinoma</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEC	rak neuroendokrynowy nisko zróżnicowany (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>)
NET	nowotwór neuroendokrynowy wysoko zróżnicowany (ang. <i>neuroendocrine tumour</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
panNEC	nisko zróżnicowane raki neuroendokryne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine carcinoma</i>)
panNET	wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokryne trzustki (ang. <i>well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	program lekowy

PO	poziom odpłatności
PRRT	radioizotopowa terapia celowana molekularnie (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RTG	badanie radiologiczne
s.c.	podanie podskórne
SDH	gen kodujący dehydrogenazę bursztynianową (ang. <i>succinate dehydrogenase complex</i>)
SSTR	ekspresja receptorów dla somatostatyny (ang. <i>somatostatin receptor</i>)
Technologia	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
TK	tomografia komputerowa
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TRAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TTP	czas do wystąpienia progresji (ang. <i>time to progression</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
VEGFR	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular-endothelial growth factor receptor</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	11
4. Wytyczne i rekomendacje kliniczne	13
4.1. Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	13
4.1.1. Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – populacja pediatryczna	14
4.2. Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej	14
4.3. Nowotwór neuroendokryny trzustki	16
5. Wskazanie dowodów naukowych	19
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
5.1.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy	19
6. Opinie ekspertów klinicznych	22
7. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami ChPL	25
7.1. Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	25
7.2. Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej	30
7.3. Nowotwór neuroendokryny trzustki	34
8. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	38
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – B.3.	40
8.2.1.1. Dane wejściowe	41
8.2.1.2. Wyniki.....	43
8.2.2. Ograniczenia	46
8.3. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – B.10.	46
8.3.1.1. Dane wejściowe	47
8.3.1.2. Wyniki.....	49
8.3.2. Ograniczenia	52
8.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – B.53.	52
8.4.1.1. Dane wejściowe	52
8.4.1.2. Wyniki.....	55
8.4.2. Ograniczenia	57
9. Podsumowanie	59
10. Źródła.....	63
11. Załączniki.....	66
11.1. Załącznik 1	66
11.2. Załącznik 2	68

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

15.02.2023
PLR.4500.17.2023.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynib z programów lekowych:

- B.3 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48), z równoczesnym uwzględnieniem populacji pediatrycznej, która zgodnie z zapisami programu lekowego B.3 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) ma dostęp do leczenia sunitynibem, natomiast leczenie tej grupy pacjentów stanowi wskazanie pozarejestacyjne.
- B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64),
- B.53 Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

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
 - 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.) objęcie refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne w zakresie populacji pediatrycznej, która zgodnie z zapisami programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” ma dostęp do leczenia sunitynibem
- 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

Na podstawie art. 31n 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.) pismem znak PLR.4500.17.2023.PT (data wpływu do AOTMiT 15.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w zakresie w zakresie przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynib z programów lekowych:

- B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz
- B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Ponadto na podstawie 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 związku z art. 31s ust. 6 pkt 4 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.) przez wzgląd na szczątkową populację pacjentów Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o równoczesne uwzględnienie w materiałach analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości populacji pediatrycznej, która zgodnie z zapisami programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” ma dostęp do leczenia sunitynibem, natomiast leczenie tej grupy pacjentów stanowi wskazanie pozarejestrycyjne. Do zlecenia dołączono opinię Konsultanta Krajowego ds. onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Jana Styczyńskiego w sprawie refundacji wskazania pozarejestrycyjnego GIST u dzieci sunitynibem, który wskazał, że ww. populacja pediatryczna dotyczy jedynie 1-2 pacjentów w roku oraz zaznaczył, że zastosowanie sunitynibu w GIST u dzieci *jest uzasadnione i potwierdzone w literaturze medycznej*¹.

W załączeniu przekazano propozycje nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej) oraz

Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

- a) GIST

Załącznik C.XX.x

SUNITINIBUM

Lek stosowany u pacjentów z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją CD 117 po niepowodzeniu leczenia imatynibem w wyniku progresji lub nietolerancji.

Sunitynib u dzieci stosowany jest według schematu:

- a) *dzieci powyżej 6 r.ż. dawkowanie jak u dorosłych,*
- b) *dzieci poniżej 6.r.ż. - dawka powinna być indywidualnie ustalana poczynając od 25 mg na dobę. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku.*

Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.

¹ Verschuur AC, et al. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2019 Jul;84(1):41-50. doi: 10.1007/s00280-019-03814-5; Rutkowski et al. Treatment of gastrointestinal stromal tumours in paediatric and young adult patients with sunitinib: a multicentre case series. BMC Cancer. 2017 Nov 6;17(1):717. doi: 10.1186/s12885-017-3727-1).

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	SUNITINIBUM	C15	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU
2.	SUNITINIBUM	C15.0	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
3.	SUNITINIBUM	C15.1	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
4.	SUNITINIBUM	C15.2	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
5.	SUNITINIBUM	C15.3	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
6.	SUNITINIBUM	C15.4	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
7.	SUNITINIBUM	C15.5	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
8.	SUNITINIBUM	C15.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PRZEŁYKU
9.	SUNITINIBUM	C15.9	PRZEŁYK, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
10.	SUNITINIBUM	C16	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
11.	SUNITINIBUM	C16.0	WPUST
12.	SUNITINIBUM	C16.1	DNO ŻOŁĄDKA
13.	SUNITINIBUM	C16.2	TRZON ŻOŁĄDKA
14.	SUNITINIBUM	C16.3	UJŚCIE ODŹWIERNIKA
15.	SUNITINIBUM	C16.4	ODŹWIERNIK
16.	SUNITINIBUM	C16.5	KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
17.	SUNITINIBUM	C16.6	KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
18.	SUNITINIBUM	C16.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE ŻOŁĄDKA
19.	SUNITINIBUM	C16.9	ŻOŁĄDEK, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
20.	SUNITINIBUM	C17	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO
21.	SUNITINIBUM	C17.0	DWUNASTNICA
22.	SUNITINIBUM	C17.1	JELITO CZCZE
23.	SUNITINIBUM	C17.2	JELITO KRĘTE
24.	SUNITINIBUM	C17.3	UCHYLEK MECKELA
25.	SUNITINIBUM	C17.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE JELITA CIENKIEGO
26.	SUNITINIBUM	C17.9	JELITO CIENKIE, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
27.	SUNITINIBUM	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
28.	SUNITINIBUM	C18.0	JELITO ŚLEPE
29.	SUNITINIBUM	C18.1	WYROSTEK ROBACZKOWY
30.	SUNITINIBUM	C18.2	OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
31.	SUNITINIBUM	C18.3	ZGIĘCIE WĄTROBOWE
32.	SUNITINIBUM	C18.4	OKRĘŻNICA POPRZECZNA
33.	SUNITINIBUM	C18.5	ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
34.	SUNITINIBUM	C18.6	OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
35.	SUNITINIBUM	C18.7	ESICA
36.	SUNITINIBUM	C18.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE JELITA GRUBEGO
37.	SUNITINIBUM	C18.9	OKRĘŻNICA, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
38.	SUNITINIBUM	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
39.	SUNITINIBUM	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY
40.	SUNITINIBUM	C48	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
41.	SUNITINIBUM	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
42.	SUNITINIBUM	C48.1	OKREŚLONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
43.	SUNITINIBUM	C48.2	OTRZEWNA, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
44.	SUNITINIBUM	C48.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ

c) Rak nerkiZałącznik C.00.a.SUNITINIBUM

- *nowotwór w stadium zaawansowanym,*
- *korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC,*
- *niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją pazopanibu albo sorafenibu),*
- *uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.*

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

W przypadku nietolerancji leczenia sunitynibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sorafenib) lub załączniku B.10. (pazopanib) lub odwrotnie tj. innego leku na sunitynib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.

Tabela 2. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	SUNITINIBUM	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ

d) Nowotwór neuroendokryny trzustkiZałącznik C.00.a.SUNITINIBUM

Nieoperacyjny, wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych,

- udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii sunitinibem,*

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Tabela 3. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – nowotwór neuroendokryny trzustki

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	SUNITINIBUM	C25.4	CZĘŚĆ WEWNĄTRZWDZIELNICZA TRZUSTKI Wyspy trzustkowe Langerhansa

3. Problem zdrowotny

Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

GIST jest rzadko występującym mięsakiem, jednak najczęstszym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego (TLI 2022). Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozrusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST, a nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT — możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (IHC) ekspresji CD117 w preparatach histologicznych, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (PTOK 2017). W nielicznych przypadkach (mniej niż 5%) nie stwierdza się ekspresji CD117 przy obecności mutacji w genach KIT lub PDGFRA (Rutkowski 2010).

Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian — od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów (PTOK 2017). Najczęstszym umiejscowieniem pierwotnym GIST jest żołądek, ale choroba może wystąpić w całym przewodzie pokarmowym. U mężczyzn choroba występuje nieznacznie częściej. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60-65 lat, z szerokim zakresem stanowi około 0,1% do 3,0% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z roczną częstością występowania na poziomie od 4,3 do 22 na milion osób na świecie. W większości badań roczna częstość występowania w krajach europejskich wynosi od 10 do 15 na milion osób (TLI 2022).

Przypadki GIST u dzieci są bardzo rzadkie. GIST u dzieci to odrębna klinicznie i molekularnie podgrupa chorych, charakteryzująca się częstszym występowaniem choroby u płci żeńskiej, brakiem mutacji KIT/PDGFRA, obecnością mutacji SDH lub epigenetycznym wyciszeniem promotora genu SDHC, wieloogniskową lokalizacją w żołądku i możliwymi przerzutami do węzłów chłonnych (BSH 2017, ASCO 2018).

Rak nerki

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowaty i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoma i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty. Rak jasnokomórkowy (ccRCC, clear cell RCC) stanowi 80% nowotworów złośliwych nerki u dorosłych, a pozostałe 20% obejmuje szereg podtypów histologicznych charakteryzujących się odmiennymi cechami molekularnymi, histologicznymi i cytogenetycznymi.

Najsilniejszym pojedynczym czynnikiem prognostycznym w raku nerki jest zaawansowanie choroby. Pięcioletnie współczynniki przeżycia kształtują się na poziomie 81%, 73%, 53%, 8%, odpowiednio dla stopni I, II, III i IV wg TNM.

W przypadku RCC w IV stopniu zaawansowania, w którym kwalifikacja chorego do jednej z grup prognostycznych jest podstawą kwalifikacji do leczenia systemowego, aktualnie zalecane jest stosowanie modelu prognostycznego IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium).

Źródło: PTOK 2022

Nowotwór neuroendokryny trzustki

ICD-10: C25 – Nowotwór złośliwy, **C25.4** – Trzustka wewnątrzwydzielnicza, wysepki Langerhansa.

Nowotwór neuroendokryny trzustki należy do grupy nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) z 2017 r. wprowadzono nowy podział nowotworów neuroendokryny trzustki zgodnie, z którym dzielą się na:

- wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors, panNET) wysoko G1, średnio G2 i nisko dojrzałe G3 – najczęściej z indeksem proliferacyjnym Ki-67 zawierającym się w przedziale 20–50%;
- nisko zróżnicowane raki neuroendokrynne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine carcinoma, panNEC) z indeksem proliferacyjnym powyżej 20%; nisko zróżnicowane i nisko dojrzałe z podziałem na drobno i wielkokomórkowe;
- mieszany rak gruczołowo – neuroendokryny (ang. mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC).

Guzy z Ki-67 poniżej 20% z podziałem na panNET G1 (do 3%) i panNET G2 (3–20%) wykazują lepsze rokowanie od panNET G3. Wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z PanNET G2 wynosi 62%, natomiast z panNET G3 — 29%. Chorzy z rakiem neuroendokrynym, drobno- lub wielkokomórkowym z Ki-67 powyżej 20%, zwykle o wartości biskiej 100% rokują źle i ich 5-letnie przeżycie wynosi 16%. Po leczeniu operacyjnym 5-letnie przeżycie chorych wynosi 65–86%, a 10-letnie przeżycie — 45–68%. Natomiast 5-letnie przeżycie chorych z przerzutami wynosi 59%, a 10-letnie przeżycie zmniejsza się do 36%.

Źródło: PTE 2022, Maciejewski 2022

4. Wytyczne i rekomendacje kliniczne

4.1. Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami europejskimi (ESMO 2022), amerykańskimi (NCCN 2022) i polskimi (PTOK 2017) sunitynib stanowi standard leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem u pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego, z potwierdzoną mutacją KIT (CD117). Wytyczne PTOK 2017 wskazują, że *obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib.*

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Rekomendacje i wytyczne kliniczne – mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Rekomendacja polskie	
<p>PTOK 2017 (Polska)</p>	<p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach tkanek miękkich u dorosłych</p> <p>Zaawansowane GIST (brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu) są oporne na konwencjonalną CTH. (...) Obecnie standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [I, A]. (...)</p> <p>Dostępne są wyniki badań, które wskazują na konieczność rozpoczynania leczenia od dobowej dawki 800 mg w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9. genu KIT ze względu na lepsze przeżycia wolne od progresji choroby. W trakcie leczenia imatynibem u części pacjentów stwierdza się progresję choroby związaną z opornością na lek. Niewielka część chorych (ok. 10–15%) spośród prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność w okresie początkowych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania terapii, może się pojawić wtórna (nabyta) oporność na imatynib. W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, A], należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II linii.</p> <p>Zastosowanie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11 KIT, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem. Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, vascular-endothelial growth factor receptor) i FLT3.</p> <p>Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9. lub nieobecności mutacji w genie KIT (np. GIST u dzieci). Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [I, A].</p> <p>W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpoczynać od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dobowej dawki sunitynibu do 37,5 lub 25 mg, a także wydłużenie przerwy w schemacie leczenia. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie bez przerw), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych. Działania niepożądane o nasileniu w stopniach III–IV są częstsze niż w przypadku leczenia imatynibem i obejmują głównie występowanie: zespołu ręka–stopa, zmęczenia, neutropenii, trombocytopenii, biegunki, nudności, zapalenia błon śluzowych, nadciśnienia tętniczego oraz niedoczynności tarczycy.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2022 (USA)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu mięsaków podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)</p> <p>Druga linia leczenia po imatynibie u pacjentów z mutacją uwalniającą na leczenie imatynibem (taka jak np. mutacja KIT (CD117)) (ang. imatinib-sensitive mutations) nieoperacyjnego, progresywnego lub przerzutowego GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib (kategoria 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> Dasatynib u pacjentów z mutacją w eksonie 18 PDGFRA niewrażliwych na leczenie imatynbem (włącznie z mutacją PDGFRA D842V) <p><u>Wytyczne nie różnicują sposobu leczenia względem populacji dorosłej czy pediatrycznej.</u></p> <p><u>Siła zaleceń:</u> 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ESMO 2022 (Europa)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu mięsaków podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)</p> <p>U chorych z zaawansowanym/przerzutowym GIST z mutacją KIT (CD117) w eksonie 9 po nieskuteczności lub rzadkiej nietolerancji na leczenie imatynibem zaleca się leczenie sunitynibem [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].</p> <p><u>Wytyczne nie różnicują sposobu leczenia względem populacji dorosłej czy pediatrycznej.</u></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> 1 – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano zewnętrznego finansowania. Koszty przygotowania zaleceń zostały pokryte ze środków centralnych ESMO.</p>

Skróty: CTH – chemioterapia, ESMO – European Society for Medical Oncology, GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*), NCCN – the National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, VEGFR – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular-endothelial growth factor receptor*)

4.1.1. Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – populacja pediatryczna

W związku z prośbą Ministra Zdrowia o równoczesne uwzględnienie w materiałach analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości populacji pediatrycznej, która zgodnie z zapisami programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” ma dostęp do leczenia sunitynibem, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia zaleceń odnoszących się do leczenia pediatrycznych pacjentów z mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu leczenia imatynibem w wyniku progresji lub nietolerancji.

Zastosowanie sunitynibu w populacji pediatrycznej jest wskazaniem off-label. Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji dotyczących stosowania sunitynibu u pacjentów pediatrycznych z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego i potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją CD 117 po niepowodzeniu leczenia imatynibem w wyniku progresji lub nietolerancji. Wytyczne brytyjskie (BSH 2017) oraz amerykańskie (ASCO 2018) wskazują, że GIST u dzieci występuje bardzo rzadko i najczęściej charakteryzuje się brakiem mutacji KIT/PDGFR, mutacją SDH lub epigenetycznym wyciszeniem promotora genu SDHC. Analitycy Agencji odnaleźli informację na stronie www.cancer.gov², że pacjenci pediatryczni, u których potwierdzono mutację KIT lub PDGFR powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla dorosłych pacjentów. Powyższe ma potwierdzenie w informacjach z wytycznych, gdyż spośród odnalezionych dokumentów tylko polskie wytyczne (PTOK 2017) odnoszą się bezpośrednio do populacji dorosłej w zakresie zaleceń w leczeniu GIST, natomiast wytyczne europejskie (ESMO 2022) oraz amerykańskie (NCCN 2022) nie różnicują sposobu leczenia względem populacji dorosłej czy pediatrycznej.

4.2. Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami polskimi (PTOK 2022) sunitynib stanowi opcję pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki (jasnokomórkowego i niejasnokomórkowego) o korzystnym i pośrednim

² źródło: <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-gist-treatment-pdq# 858> (data dostępu: 09.03.2023 r.)

rokowaniu. Jest także jedną z preferowanych opcji leczenia pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium) brodawkowego raka nerki według NCCN 2023. Z kolei w leczeniu pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC o korzystnym rokowaniu sunitynib jest wskazany jako inna preferowana opcja według NCCN 2023.

Wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2021) wskazują, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, jasnokomórkowego RCC sunitynib stanowi alternatywę dla terapii opartych na inhibitorach PD 1 w I. linii leczenia, gdy immunoterapia jest przeciwwskazana lub niedostępna, natomiast w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego brodawkowego RCC jest opcją alternatywną.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Rekomendacje i wytyczne kliniczne – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2022 (Polska)</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja <u>Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A). • Sunitynib i pazopanib stanowią opcję w leczeniu chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz (I, B) • Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia (I, A). • Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znacząco poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A). • Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (I, A), niwolumabu z kabozantynibem (I, A) oraz pembrolizumabu z lenwatynibem (I, A) w porównaniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znacząco poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia. <p><u>Leczenie chorych na niejasnokomórkowego zaawansowanego RCC</u></p> <p>Dane dotyczące efektywności leczenia systemowego zaawansowanych RCC o histologii innej niż jasnokomórkowa (nie-ccRCC) są ograniczone. Z powodu relatywnie rzadkiego występowania ich reprezentacja w populacjach chorych włączonych do prospektywnych badań klinicznych III fazy była niewielka bądź protokoły całkowicie wykluczały możliwość ich rekrutacji. Z tego względu w przypadkach nie-ccRCC wskazane jest kwalifikowanie chorych do kontrolowanych badań klinicznych.</p> <p>Do niedawna najwięcej danych w populacji chorych z guzami niejasnokomórkowymi dotyczyło stosowania sunitynibu. Z uwagi na konstrukcję tych badań oraz ich założenia statystyczne, uzyskane wyniki nie mogły dostarczyć jednoznacznych odpowiedzi dotyczących skuteczności testowanych leków u chorych na nie-ccRCC, obserwowano w nich trend sugerujący przewagę sunitynibu nad ewerolimusem. Z tego powodu sunitynib uważany był za leczenie z wyboru w przypadku rozpoznania guzów o histologii innej niż ccRCC — głównie brodawkowego czy chromofobowego RCC.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2023 (USA)</p>	<p>Rak nerki – wytyczne NCCN wersja 4.2023 <u>Leczenie pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC – korzystne rokowanie wg IMDC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne preferowane schematy <ul style="list-style-type: none"> – aksytynib + awelumab – kabozantynib (kategoria 2B) – ipilimumab + niwolumab – pazopan b – sunitynib

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><u>Leczenie pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC – pośrednie/niekorzystne rokowanie wg IMDC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne preferowane schematy <ul style="list-style-type: none"> – aksytynib + awelumab – pazopan b – sunitynib <p><u>Leczenie nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium) brodawkowego RCC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> – udział w badaniu klinicznym – kabozantynib – sunitynib <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus w oparciu o dowody niższego poziomu</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>Aktualizacja wytycznych praktyki klinicznej ESMO dotycząca stosowania immunoterapii we wczesnym stadium raka nerki i zaawansowanym raku nerkowokomórkowym</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii zaawansowanego, jasnokomórkowego RCC</u></p> <p>Sunitynib [I, A], pazopanib [I, A] i tiwozanib [II, B] stanowią alternatywę dla terapii opartych na inhibitorach PD-1 w I. linii leczenia, gdy immunoterapia jest przeciwwskazana lub niedostępna.</p> <p>Sunitynib lub pazopanib są potencjalną alternatywą dla terapii skojarzonej opartej na inhibitorach PD-1 w chorobie o korzystnym ryzyku IMDC ze względu na brak wyraźnej przewagi schematów opartych na PD-1 nad sunitynibem w tej podgrupie pacjentów oraz równoważną skuteczność sunitynibu i pazopanibu wykazaną w badaniu COMPARZ [I, B].</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego/przerzutowego brodawkowego RCC</u></p> <p>Kabozantynib jest preferowanym lekiem pierwszej linii w zaawansowanym RCC brodawkowym [II, B]. Opcje alternatywne obejmują sunitynib [II, B], pembrolizumab [III, B] i sawolitynib (jeśli dostępny) [III, C].</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p>III – Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty etc.), rekomendacja opcjonalna.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESMO (brak zewnętrznego finansowania)</p>

Skróty: ccRCC – jasnokomórkowy rak nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma), IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium, PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1), RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)

4.3. Nowotwór neuroendokrynnny trzustki

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami polskimi (PTOK 2013, PTE 2022), europejskimi (ESMO 2020) i amerykańskimi (NCCN 2022) sunitynib jest rekomendowany w zaawansowanym, progresywnym neuroendokrynnym nowotworze trzustki o wysokim zróżnicowaniu. W wytycznych podkreślono fakt jego udowodnionej skuteczności, a rekomendacje wydano z najwyższym poziomem dowodów i siłą rekomendacji.

Dodatkowo w wytycznych PTE 2022, bazujących na aktualnej klasyfikacji zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki WHO z 2017 r., wskazano, że rekomendacja ta dotyczy pacjentów ze stopniem dojrzałości guza G1 i G2 (populacja badania rejestracyjnego), natomiast u pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym trzustki wysoko zróżnicowanym o niskiej dojrzałości – panNET G3, sunitynib nie jest

rekomendowany pomimo obiecujących wyników małego badania II fazy. Natomiast w rekomendacji NCCN 2022 sunitynib został wymieniony jako zalecana opcja również u pacjentów z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym, nieoperacyjnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, dobrze zróżnicowanym o niskiej dojrzałości (panNET G3), jeśli stwierdzono korzystną biologię guza (m.in. wykazano ekspresję SSTR oraz indeks proliferacyjny (Ki-67) poniżej 55%) (rekomendacja kategorii 2A).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne – nowotwór neuroendokrynnny trzustki

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Rekomendacje polskie	
PTOK 2013 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach układu wewnątrzwydzielniczego</p> <p><i>W leczeniu systemowym nowotworów neuroendokrynnych (NEN) trzustki dostępne są dwa leki celowane: inhibitor kinazy serynowo--treoninowej mTOR ewerolimus oraz antyangiogenny inhibitor kinaz tyrozynowych sunitynib (oba leki zarejestrowane w wysoko zróżnicowanych NEN trzustki — G1 oraz G2). Ich stosowanie należy rozważać u chorych na zaawansowane NEN trzustki o wysokim zróżnicowaniu. Skuteczność obu leków została oceniona w badaniach z losowym doborem, w których w większości uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem NEN dobrze zróżnicowanych (G1). Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania obu leków, a wybór powinien uwzględniać przede wszystkim profil działań niepożądanych w kontekście chorób współwystępujących.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
PTE 2022 (Polska)	<p>Rekomendacje Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych</p> <p><i>W Polsce dostępne są jedynie dwa leki ukierunkowane molekularnie: ewerolimus i sunitynib. Sunitynib został zarejestrowany w NET G1/G2 trzustki u chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych, natomiast nie jest rekomendowany w NEC i NET G3, pomimo obiecujących wyników małego badania II fazy.</i></p> <p><i>Optymalnym momentem włączenia leczenia celowanego powinna być wolno postępująca progresja choroby obserwowana na przestrzeni ostatnich 12 miesięcy, oceniana radiologicznie według klasyfikacji Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1 (RECIST 1.1) jako progresja choroby (PD, progressive disease) (pojawienie się nowych zmian lub wzrost zmian mierzalnych o przynajmniej 20%). W badaniach RCT wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, progression-free survival) o około 5,5–6 miesięcy w przypadku obu leków, a odsetek remisji wyniósł odpowiednio 5% u pacjentów przyjmujących ewerolimus i około 10% w grupie chorych leczonych sunitynibem.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ewerolimus i sunitynib są lekami antyproliferacyjnymi o udowodnionej skuteczności w zaawansowanych panNET G1 i G2 i stanowią jedną z wielu opcji terapeutycznych oprócz SSA (analogów somatostatyny), PRRT (radioizotopowej terapii) i chemioterapii ogólnoustrojowej [I, 1]. • Ewerolimus lub sunitynib są zalecane po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem SSA, PRRT lub chemioterapii w NETs G1/G2 trzustki [I, 1]. Można również je rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w panNET SSTR(–), w sytuacji gdy nie można zastosować SSA lub w przypadku nietolerancji chemioterapii albo przeciwwskazań do niej [II, 2A]. • Standardowym postępowaniem jest kojarzenie leków celowanych z SSAs w hormonalnie czynnych panNET (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów) [II, 1]. • Brakuje dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC (raku neuroendokrynnym nisko zróżnicowanym) i NET (guzach neuroendokrynnych wysoko zróżnicowanych) G3 (o niskiej dojrzałości) — trwają badania kliniczne [V, 3]. <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności;</i></p> <p><i>II - małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością;</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>1 - zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;</i></p> <p><i>2A - zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego;</i></p> <p><i>3 - zalecenie oparte na materiale dowodowym o jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Rekomendacje zagraniczne	
ESMO 2020 (Europa)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej ESMO dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki</p> <p>Sunitynib jest rekomendowaną, zatwierdzoną przez EMA opcją terapii zaawansowanego, progresywnego panNET (wysokozróżnicowany guz neuroendokrynnego przewodu pokarmowego) [1, A; Ocena ESMO-MCBS v1.1: 3]. Lek nie został zarejestrowany u pacjentów z panNET ze względu na brak danych. Dostępne są obiecujące dane z małego badania fazy II u pacjentów z NET G3 i NEC, należy je jednak zweryfikować w większym badaniu. Zarówno sunitynib, jak i ewerolimus nie są rekomendowane w raku neuroendokrynnym trzustki o niskim zróżnicowaniu (NEC, G3) poza badaniami klinicznymi [V, E].</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> <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,</i> <i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane;</i> <i>E – Silne dowody przeciw skuteczności lub na niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> ESMO (brak zewnętrznego finansowania)</p>
NCCN 2022 (USA)	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynnych – wytyczne NCCN wersja 2.2022</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z chorobą zaawansowaną, nawracającą lub przerzutową zaleca się indywidualnie wybór najbardziej optymalnej metody leczenia (obserwacja w przypadku stabilnej choroby i obecności łagodnego guza, lokalne leczenie przerzutów do wątroby, cytoredukcyjne leczenie chirurgiczne, terapia systemowa). • Terapia systemowa może nie być odpowiednia dla każdego pacjenta z chorobą nieoperacyjną lub przerzutową. • Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących kolejności stosowania leczenia miejscowego i leczenia systemowego. • Nie jest do końca znana rola leczenia systemowego w terapii adjuwantowej. • Dawki i schematy leczenia mogą być modyfikowane w zależności od potrzeb. <p><u>U pacjentów z zaawansowanym, nawracającym i/lub przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym trzustki dobrze zróżnicowanym w stopniu G1/G2 zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> – ewerolimus w dawce 10 mg/dobę doustnie (kategoria 1 w przypadku progresji choroby); – oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg i.m. w celu kontroli objawów lub guza, oktreotyd LAR 20-30 mg i.m. lub lanreotyd w dawce 120 mg s.c. raz w miesiącu, jeśli wykazano ekspresję SSTR (kategoria 2A); – sunitynib w dawce 37,5 mg/dobę doustnie (kategoria 1 w przypadku progresji choroby). Sunitynib wymieniany jest również jako zalecana opcja u pacjentów z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym, nieoperacyjnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, dobrze zróżnicowanym o niskiej dojrzałości (G3), jeśli stwierdzono korzystną biologię guza (m.in. wykazano ekspresję SSTR oraz indeks proliferacyjny (Ki-67) poniżej 55%) (kategoria 2A); – temozolomid + kapecytabina (preferowana opcja, gdy jest oczekiwana odpowiedź w zakresie objawów lub zmniejszenia objętości guza) (kategoria 2A); – PRRT: 177Lu-dotatate (jeśli wykazano ekspresję SSTR i progresję na oktreotydem lub lanreotydem) (kategoria 2A). • Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> – Chemioterapia (należy rozważyć u pacjentów z rozległą, objawową i/lub postępującą chorobą): 5-FU + doksorubicyna + streptozocyna (FAS), streptozocyna + doksorubicyna, streptozocyna + 5-FU, FOLFOX (leukoworyna + 5-FU + oksaliplatyna), CAPEOX (kapecytabina + oksaliplatyna) (kategoria 2A). <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, jednogłośny konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: NET – nowotwór neuroendokrynnego przewodu pokarmowego, ang. neuroendocrine tumour; NEC – rak neuroendokrynnego przewodu pokarmowego, ang. neuroendocrine carcinoma; ESMO-MCBS – ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, SSTR – ekspresja receptorów dla somatostatyny, ang. somatostatin receptor, i.m. – podanie domięśniowe, s.c. – podanie podskórne, PRRT – radioizotopowa terapia celowana molekularnie, ang. peptide receptor radionuclide therapy), panNET – nowotwór neuroendokrynnego przewodu pokarmowego, ang. pancreatic neuroendocrine tumour

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sunitynib w leczeniu pediatrycznych pacjentów z mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego. Z uwagi na ograniczenia czasowe zdecydowano o przeprowadzeniu wyszukiwania dowodów tylko w jednej bazie. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21 marca 2023 r. w bazie medycznej MEDLINE (via Pubmed).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pediatryczni pacjenci z mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Interwencja: sunitynib.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: bez ograniczeń.

Typ badań: nie ograniczono.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 11.2 do niniejszego opracowania.

5.1.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II Verschuur 2019 (6 pacjentów) oraz serię przypadków: Janeway 2009 (9 pacjentów) i retrospektywny przegląd serii przypadków Rutkowski 2017 (7 pacjentów).

- Verschuur 2019

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania Verschuur 2019, które zostało włączone do przeglądu systematycznego.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Verschuur 2019 (NCT01396148)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów.</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, jednoramienne otwarte badanie I/II fazy</p> <p><u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności – ITT, analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p> <p><u>Interwencja:</u> Sunitynib w dawce 15 mg/m^2 na dzień przyjmowany doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2 – 1 cykl), przez ≤ 18 cykli w ciągu 24 miesięcy.</p> <p>Eskalacja dawki do $22,5 \text{ mg/m}^2$, a następnie do 30 mg/m^2 była możliwa z uwzględnieniem indywidualnej tolerancji pacjenta w oparciu o farmakokinetykę w czasie rzeczywistym.</p> <p>U 5 pacjentów zwiększono dawkę leku do $22,5 \text{ mg/m}^2$, a u 2 z nich zwiększono kolejno do 30 mg/m^2.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku od 6 do <18 lat z nieresekcyjnym GIST z brakiem mutacji w genie KIT lub po progresji lub nietolerancji po zastosowaniu imatynbu. • Pacjenci z chorobą możliwą do oceny wg kryteriów RECIST v 1.1. • Prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku. • ECOG 0-2 u pacjentów w wieku ≥ 11 lat, wynik Lansky $\geq 50\%$ u pacjentów <11 lat. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej inną systemową terapię przeciwnowotworową w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem lub leczeni wcześniej sunitynibem lub po terapii ze znanym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych <p><u>Liczba pacjentów:</u> 6</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opis farmakokinetyki <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo • aktywność antynowotworowa • zależność farmakokinetyki i farmakodynamiki

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Średnia dzienna dawka</u> w cyklu 1 wyniosła 13.5 ± 1.1, w cyklu 3 $21,1 \pm 4.7$ mg/m², w cyklu 5: 23.3 ± 8.4 mg/m².</p> <p><u>Czas leczenia</u>: 7,2 mies. (mediana, zakres 3,6-24,4 mies.) każdy z pacjentów ukończył min. 3 cykly leczenia, jeden pacjent ukończył wszystkie 18 cykli.</p>	<p><u>Mediana wieku pacjentów</u>: 14 (zakres: 13-16)</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent: imatyn b w adjuwancie • 1 pacjent: imatynib w neoadjuwancie, • 4 pacjentów otrzymywało sunitynib w I linii leczenia <p>U pacjentów nie stwierdzono mutacji w genie KIT i PDGFRA.</p>	

Skróty: ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, GIST – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor*), RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)

Skuteczność

Spośród 6 pacjentów 3 uzyskało odpowiedź w postaci stabilnej choroby (najlepsza odpowiedź), a trzech pacjentów miało progresję choroby. Nie zaraportowano żadnych całkowitych lub częściowych odpowiedzi na leczenie. Mediana PFS (n=4) wyniosła 5,8 mies. (95%CI: 2,3; nie osiągnięto). Okres obserwacji od pierwszej dawki leku do ostatniej wizyty *follow-up* dla 6 pacjentów wyniósł od 0,9 do 2,4 roku (zakres).

Bezpieczeństwo

W czasie badania u 6 pacjentów łącznie wystąpiły 82 zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*) zaistniałe w trakcie leczenia (n=1 dla każdego ze zdarzeń):

- AEs 4. stopnia wystąpiły u dwóch pacjentów: podtorebkowy krwiak wątroby, krwotok śródbrzuszy (zgodnie z oceną badacza w oparciu o laparotomię zdarzenia te miały związek z progresją choroby) oraz neutropenia,
- AEs 3. stopnia wystąpiły u 4 pacjentów i były to trombocytopenia, neutropenia, hipoglikemia oraz hipofosfatemia.

W czasie leczenia nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony z powodu toksyczności. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (n=4, stopień 1-2), biegunka (n=3, stopień 1-2), nudności (n=3, stopień 1), neutropenia (n=3, stopień 2-4), spadek białych krwinek (n=3, stopień 2), zmiana w EKG (n=1, stopień 1).

Zdaniem autorów badania początkowa dawka leku u pacjentów pediatrycznych skutkująca porównywalną ekspozycją na lek jak u pacjentów dorosłych (w dawce 50 mg schemat 4/2) powinna wynosić 20 mg/m². Autorzy wskazują, że zwiększona ekspozycja na sunitynib związana była z poprawą aktywności przeciwnowotworowej leku u pacjentów z GIST.

- Rutkowski 2017 oraz Janeway 2009

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę oraz wyniki badań Rutkowski 2017 (9 pacjentów) oraz Janeway 2009 (7 pacjentów), włączonych do przeglądu systematycznego.

Wyniki skuteczności badań Rutkowski 2017 oraz Janeway 2009 są spójne z wynikami uzyskanymi w badaniu Vershuur 2019. Większość pacjentów leczonych sunitynibem zarówno w badaniu Rutkowski 2017, jak i Janeway 2009 uzyskało odpowiedź na leczenie w postaci stabilnej choroby. W badaniu Janeway 2009 jeden pacjent uzyskał częściową odpowiedź na leczenie. Zgodnie z informacjami z badań w czasie leczenia nie wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 4 . stopnia. Większość zdarzeń niepożądanych była możliwa do opanowania przy odpowiedniej interwencji obejmującej również redukcję dawki. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka serii przypadków Rutkowski 2017 oraz Janeway 2009 dotyczących pacjentów pediatrycznych z GIST leczonych sunitynibem

Badanie	Metodyka/ populacja	Wyniki
<p>Rutkowski 2017</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: autorzy nie otrzymali żadnego</p>	<p><u>Typ badania</u>: retrospektywny przegląd serii przypadków z rejestrów z 3 ośrodków (w tym w Warszawie, n=4)</p> <p><u>Dawkowanie</u>: dawkę dobierano indywidualnie do pacjenta zgodnie z decyzją lekarza. Sunityn b podawano</p>	<p><u>Skuteczność</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>przeżycie ogólne</u>: w momencie odcięcia danych (20 lutego 2016 r.) 8 pacjentów żyło z chorobą a dwóch z nich kontynuowało leczenie sunitynibem (ze stabilną chorobą), jeden pacjent zmarł z powodu choroby w czasie leczenia.

Badanie	Metodyka/ populacja	Wyniki
<p>wsparcia finansowego</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>początkowo w dawce 50 mg/dzień z alternatywną dawką do ciągłego stosowania na poziomie 37,5 mg/dzień z możliwością dalszej redukcji w zależności od decyzji lekarza w schemacie 4/2. Podanie doustne. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 9</p> <p><u>Populacja:</u> dzieci/ młodzi dorośli w wieku od 11 do 21 lat (w momencie diagnozy) ze zdiagnozowanym GIST w latach 2001-2013 (jeden pacjent miał powyżej 18 lat).</p> <p>W momencie podania sunitynibu wiek pacjentów wynosił 12-21 lat (w tym 3 pacjentów miało 18 lat lub więcej).</p> <p>Wszyscy pacjenci byli leczeni chirurgicznie, jeden pacjent dostał sunitynib w I linii, pozostali pacjenci po nieskuteczności imatynibu.</p> <p>Pacjenci mieli mutację w genie KIT/PDGFR typu dzikiego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 25-260 mies. (zakres)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>progresja choroby:</u> wszyscy pacjenci oprócz jednego ostatecznie mieli progresję choroby. U pacjentów, którzy mieli progresję PFS i TTP wyniósł 1-23 mies. (zakres). Jeden pacjent pozostał wolny od progresji przez 73 miesiące. PFS dla wszystkich pacjentów wyniósł 15 miesięcy. <u>odpowiedź na leczenie:</u> najlepszą odpowiedź uzyskano w postaci stabilnej choroby u 7 z 9 pacjentów (czas trwania 1-73 mies.) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w stopniu 1. i 2. i były możliwe do opanowania przy odpowiedniej interwencji obejmującej również redukcję dawki.</p> <p>Zdarzenia niepożądane 3. stopnia wystąpiły u 3 pacjentów i obejmowały zapalenie pęcherzyka żółciowego (n=1), niedoczynność tarczycy (n=1), anemię (n=1), zmęczenie, biegunkę i zapalenie błony śluzowej (n=1).</p> <p>Dwóch pacjentów przerwało leczenie: jeden z powodu bólu brzucha i kości oraz zmęczenia (stopień 2.), a drugi (przerwa na 3 miesiące) z powodu obrzęku (stopień 2.), zmęczenia (stopień 1.), krwawienia z nosa i bólu głowy.</p>
<p>Janeway 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> seria przypadków</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 25, 37,5 lub 50 mg/dziennie w schemacie 4/2. Możliwa była reedukacja dawki. Podanie doustne.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 7</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci pediatryczni (poniżej 18 r.ż., z histologicznie potwierdzonym GIST, po progresji po zastosowaniu imatynibu lub nietolerancji na imatynib). Wszyscy pacjenci mieli chorobę przerzutową.</p> <p>Żaden pacjent nie miał mutacji w genie KIT/PDGFR.</p> <p><u>Średnia wieku:</u> 15 lat (zakres: 10-17 lat w momencie włączenia do badania)</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 22 mies. (zakres: 18-23 mies.)</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>odpowiedź na leczenie:</u> jeden pacjent uzyskał częściową odpowiedź, 5 pacjentów uzyskało odpowiedź w postaci stabilnej choroby, 1 pacjent miał progresję. <u>średnia czasu trwania odpowiedzi</u> (częściowej lub w postaci stabilnej choroby): 15 mies. (zakres: 7-21 mies.). u 5 pacjentów z 6, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zareportowano dłuższy czas do progresji niż po imatynibie (średnia różnica: 7,5 mies. zakres: 2-17 mies.) <p>Dwóch pacjentów kontynuowało przyjmowanie sunitynibu przez ponad 18 i 21 mies.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TRAEs) były (jakiegokolwiek stopnia): zmęczenie, zdarzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, wymioty, biegunka), zdarzenia hematologiczne, hipopigmentacja włosów oraz zdarzenia mięśniowo-szkieletowe (wzrost kinazy kreatynowej, ból nogi, ból stawu) (dla każdego ze zdarzeń: n=4 (57%). inne TRAEs to: ból głowy (29%), niedoczynność tarczycy (29%), anoreksja (14%) oraz zdarzenia wątrobowe (14%). TRAEs 3. stopnia: zmęczenie, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, zdarzenia hematologiczne (14% dla każdego zdarzenia) nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 4. stopnia

Skróty: GIST – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), TRAEs – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), TTP – czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*)

6. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wystąpiono z prośbą o opinie do sześciu ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano cztery odpowiedzi – prof. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. Jana Styczyńskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Razem ze zleceniem MZ przekazano również [REDAKTOWANE]

Poniżej podsumowano informacje zawarte w przekazanych opiniach ankietowanych ekspertów:

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST

- **Liczebność populacji:** Zdaniem ekspertów liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie. Prof. Jan Styczyński wskazał, że w populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.
- **Kryteria wskazane w załączniku:** Proponowane zapisy są zdaniem ekspertów zasadne. Prof. Jan Styczyński wskazał, że w odniesieniu do populacji pediatrycznej kryteria takie jak ograniczenie zakresu wieku, ograniczenie czasu trwania terapii będzie miało największy wpływ na zmianę liczebności populacji. Jednak w populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory.
- **Dostęp do terapii w populacji pediatrycznej:** Eksperti wskazali, że właściwą osobą, do której należy się zwrócić o opinię w zakresie populacji pediatrycznej to Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Prof. Jan Styczyński wskazał, że populacja pediatryczna nie ma obecnie dostępu do terapii sunitynibem w ramach programu lekowego B.3.
- **Zasadność kliniczna stosowania w populacji pediatrycznej:** Zdaniem prof. Jana Styczyńskiego zastosowanie sunitynibu w populacji pediatrycznej w ramach programu B.3 znajduje uzasadnienie kliniczne.

Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64.)

- **Liczebność populacji:** Zdaniem prof. Macieja Krzakowskiego, dr Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr Wiesława Bala liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie.
- **Kryteria wskazane w załączniku:** Proponowane zapisy są zdaniem ekspertów zasadne.

Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)

- **Liczebność populacji:** Zdaniem prof. Macieja Krzakowskiego, dr Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr Wiesława Bala liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie.
- **Kryteria wskazane w załączniku:** Proponowane zapisy są zdaniem ekspertów zasadne.

Tabela 9. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

Obszar		Odpowiedź
B.3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)		
Liczebność populacji	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Wielkość populacji nie ulegnie zmianie.</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>(...) nie widzę wpływu na zwiększenie populacji leczonych chorych. (Z uwagi na kryteria jakie obowiązywały w Programie Lekowym co było zgodne z chpl i aktualne wskazania poza programem i ich spójność wg mojej opinii nie wpłynie to na zwiększenie populacji chorych kwalifikowanych do leczenia.)</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Nie ma wpływu</i>
	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>W populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.</i>
Kryteria wskazane w załączniku	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Kryteria wskazane w załączniku (...) są wystarczające</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Kryteria włączenia w Programie Lekowym zwierają takie same kryteria jak w załączniku. 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.</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Nie ma takich – przypis analityków: kryteriów, których usunięcie będzie miało największy wpływ na zmianę populacji.</i>
	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>W odniesieniu do populacji pediatrycznej: ograniczenie zakres wieku, ograniczenie czasu trwania terapii (przyp. analityka) będzie miało największy wpływ na zmianę liczebności populacji. Jednak w populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.</i>
Dostęp do terapii sunitynibem w ramach programu lekowego populacji pediatrycznej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Odpowiedź na to pytanie powinien udzielić krajowy konsultant ds. hematologii dziecięcej (prof. Jan Styczyński).</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Nie dotyczy – wskazana opinia Konsultanta w dziedzinie hematologii dziecięcej.</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Nie znam odpowiedzi na to pytanie</i>
	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>Populacja pediatryczna nie ma obecnie dostępu do terapii sunitynibem w ramach programu lekowego B.3 Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). W populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.</i>
Zasadność kliniczna dot.	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Odpowiedź na to pytanie powinien udzielić krajowy konsultant ds. hematologii dziecięcej (prof. Jan Styczyński).</i>


Obszar		Odpowiedź
zastosowania sunitynibu w populacji pediatrycznej w ramach programu lekowego B.3	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Nie dotyczy – wskazana opinia Konsultanta w dziedzinie hematologii dziecięcej.</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Nie znam odpowiedzi na to pytanie</i>
	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<i>TAK. Zastosowanie sunitynibu w populacji pediatrycznej w ramach programu B.3 znajduje uzasadnienie kliniczne.</i>
B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64.)		
Liczebność populacji	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Wielkość populacji nie ulegnie zmianie</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Nie widzę takiej opcji (z uwagi na kryteria jakie obowiązywały w Programie Lekowym co było zgodne z chpl i aktualne wskazania poza programem i ich spójność wg mojej opinii nie wpłynie to na zwiększenie populacji chorych kwalifikowanych do leczenia.)</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Bez wpływu.</i>
Kryteria wskazane w załączniku	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Kryteria wskazane w załączniku (...) są wystarczające.</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Postępowanie zgodne z chpl i kryteriami zawartymi w załączniku C.00.a. jest spójne z kryteriami włączenia w Programie Lekowym, nie widzę elementów usuniętych obecnie z PL</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Nie ma takich.</i>
B.53 Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)		
Liczebność populacji	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Wielkość populacji nie ulegnie zmianie</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Z uwagi na kryteria jakie obowiązywały w Programie Lekowym co było zgodne z chpl i aktualne wskazania poza programem i ich spójność wg mojej opinii nie wpłynie to na zwiększenie populacji chorych kwalifikowanych do leczenia.</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Bez wpływu.</i>
Kryteria wskazane w załączniku	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	<i>Kryteria wskazane w załączniku (...) są wystarczające.</i>
	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	<i>Postępowanie zgodne z chpl i kryteriami zawartymi w załączniku C.00.a. jest spójne z kryteriami włączenia w Programie Lekowym, nie widzę elementów usuniętych obecnie z PL</i>
	Dr n. med. Wiesław Bal	<i>Nie ma takich.</i>

7. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami ChPL

7.1. Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” z proponowanymi zapisami katalogu chemioterapii oraz z zapisami ChPL refundowanych produktów leczniczych zawierających sunitynib (ChPL ChPL Klertis, Suganet, Sunitinib Accord, Sunitinib Glenmark, Sunitinib Krka, Sunitinib Pharmascience, Sunitinib Sandoz, Sunitinib Stada, Sunitinib Teva, Sunitinib Zentiva, Sunitinib Mylan).

Tabela 10. Zapisy programu lekowego (PL) B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” oraz proponowane zapisy katalogu chemioterapii vs. zapisy w ChPL

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie	B3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)	C15 – nowotwór złośliwy przełyku C15.0 – szyjna część przełyku C15.1 – piersiowa część przełyku C15.2 – brzuszna część przełyku C15.3 – górna trzecia część przełyku C15.4 – środkowa trzecia część przełyku C15.5 – dolna trzecia część przełyku C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku C15.9 – przełyk, umiejscowienie nieokreślone C16 – nowotwór złośliwy żołądka C16.0 – wpust C16.1 – dno żołądka C16.2 – trzon żołądka C16.3 – ujście odźwiernika C16.4 – odźwiernik C16.5 – krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone C16.6 – krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone C16.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka	<p><u>Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal stromal tumour, GIST)</u></p> <p>Sunitynib jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.</p>	<p>Aktualne wskazanie opisane w programie lekowym obejmuje główne kody ICD-10. W ramach projektu załącznika dla katalogu chemioterapii sprecyzowano wskazanie o kody ICD-10 wraz z podkodami. Dodatkowo w ramach proponowanego załącznika dodano kod ICD-10 C19. Zakres kodów ICD-10 w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii był konsultowany i zaakceptowany przez </p> <p>Zaproponowany zakres kodów ICD-10 jest zgodny z zapisami ChPL.</p>

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
		<p>C16.9 – żołądek, umiejscowienie nieokreślone</p> <p>C17 – nowotwór złośliwy jelita cienkiego</p> <p>C17.0 – dwunastnica</p> <p>C17.1 – jelito czcze</p> <p>C17.2 – jelito kręte</p> <p>C17.3 – uchylek meckela</p> <p>C17.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita cienkiego</p> <p>C17.9 – jelito cienkie, umiejscowienie nieokreślone</p> <p>C18 – nowotwór złośliwy jelita grubego</p> <p>C18.0 – jelito ślepe</p> <p>C18.1 – wyrostek robaczkowy</p> <p>C18.2 – okrężnica wstępująca</p> <p>C18.3 – zgięcie wątrobowe</p> <p>C18.4 – okrężnica poprzeczna</p> <p>C18.5 – zgięcie śledzionowe</p> <p>C18.6 – okrężnica zstępująca</p> <p>C18.7 – esica</p> <p>C18.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita grubego</p> <p>C18.9 – okrężnica, umiejscowienie nieokreślone</p> <p>C19 – nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego</p> <p>C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy</p> <p>C48 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej</p> <p>C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa</p> <p>C48.1 – określona część otrzewnej</p> <p>C48.2 – otrzewna, umiejscowienie nieokreślone</p> <p>C48.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej</p>		

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie; 2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; 3) brak możliwości resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych; 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; 5) udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności); 6) stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3; 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 $\geq 8.0 \text{ g/dl}$; 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>Lek stosowany u pacjentów z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją CD 117 po niepowodzeniu leczenia imatynibem w wyniku progresji lub nietolerancji.</p>	<p><u>Pacjenci z zaburzeniami wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich) ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów</p>	<p>Zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego precyzują kryteria kwalifikacji pacjentów w zakresie stanu sprawności wg. WHO, wyników badań morfologii krwi z rozmazem, jak również w zakresie prawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby i nerek czy braku możliwości resekcji. Powyższych kryteriów nie uwzględniono w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii. Warunki braku możliwości resekcji, oporności lub nietolerancji imatynibu znajdują się w ChPL. Należy jednak zauważyć, że w ramach PL warunek nietolerancji dotyczy 3-4 stopnia toksyczności, natomiast w ChPL nie ograniczono stopnia toksyczności, w związku z czym sunitynib otrzymują pacjenci również z niższym stopniem toksyczności wywołanym przez imatynib.</p> <p>Zapisy ChPL dla sunitynibu wskazują, że u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby, jak również u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeń nerek nie ma potrzeby dostosowywania dawek leku. Natomiast w zakresie stanu sprawności pacjentów wg WHO nie odnaleziono odniesienia w ChPL. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to kryterium zgodne z badaniem rejestracyjnym sunitynibu. Proponowana treść załącznika do chemioterapii nie definiuje także zakresu wyników badania</p>

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
				<p>morfologii krwi, co może pozwolić na kwalifikację do leczenia sunitynibem pacjentów w lżejszym stanie klinicznym.</p> <p>Co więcej kryteria kwalifikacji w proponowanym załączniku do katalogu chemioterapii są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Dodatkowo należy wskazać, iż w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii umożliwia się leczenie pacjentów pediatrycznych, co stanowi zastosowanie off-label. Należy zaznaczyć, iż zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej prof. Jana Styczyńskiego, zastosowanie sunitynibu w populacji pediatrycznej jest uzasadnione klinicznie, a liczba pacjentów pediatrycznych kwalifikowana do leczenia sunitynibem wyniesie 1-2 pacjentów rocznie.</p>
Schemat dawkowania	<p><u>Dorośli</u></p> <p>1) Zalecana dawka początkowa preparatu sunitynib wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.</p> <p>2) Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p> <p><u>Dzieci</u></p>	<p>Sunitynib u dzieci stosowany jest według schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci powyżej 6 r.ż. dawkowanie jak u dorosłych, • dzieci poniżej 6.r.ż. - dawka powinna być indywidualnie ustalana poczynając od 25 mg na dobę. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. 	<p>W przypadku GIST, zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.</p> <p>W przypadku GIST można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p>	<p><u>Dorośli:</u></p> <p>Dawkowanie jest zgodne z ChPL oraz dotychczasowymi zapisami programu lekowego.</p> <p><u>Dzieci:</u></p> <p>Zastosowanie sunitynibu u dzieci z GIST jest wskazaniem off-label, z tego względu brak jest danych na temat dawkowania u dzieci w ChPL sunitynibu. Zapisy o dawkowaniu są zgodne z dotychczasowymi zapisami programu lekowego. Co więcej należy wskazać, iż zgodnie z odnalezionymi informacjami na</p>

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
	<ol style="list-style-type: none"> 1) dzieci powyżej 6 r. ż. dawkowanie jak u dorosłych, 2) dzieci poniżej 6.r.ż. - dawka powinna być indywidualnie ustalana poczynając od 25 mg na dobę. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużyć przerwę w przyjmowaniu leku. 			<p>stronie www.cancer.gov³ pacjenci pediatryczni, u których potwierdzono mutację KIT lub PDGFR powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla dorosłych pacjentów. Ponadto proponowany schemat dawkowania był również konsultowany z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Janem Styczyńskim, który zaakceptował zaproponowany schemat dawkowania.</p>
Określenie czasu leczenia i kryteria wyłączenia	<p><u>Czas leczenia</u> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib; 2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; 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 	<p>Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p>	<p>W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.</p> <p>Zgodnie z ChPL leczenie sunitynibem należy przerwać jeśli wystąpią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS (zespół Stevensa-Johnsona), TEN (martwica toksyczno-rozplywną naskórka) lub EM (rumień wielopostaciowy np. postępująca wysypka skórna często występująca z pęcherzami lub zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej). Jeżeli potwierdzi się diagnoza SJS lub TEN, nie wolno wznowiać leczenia. • objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca, • objawy zastoinowej niewydolności serca, ale z frakcją wyrzutową $<50\%$ i $>20\%$ poniżej wartości 	<p>Zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego precyzują dodatkowo kryteria wyłączenia z programu w zakresie wystąpienia progresji po 3 mies. od rozpoczęcia leczenia, toksyczności ocenionej wg skali WHO, jak również stanu sprawności wg WHO na poziomie 4. Powyższych szczegółowych kryteriów nie uwzględniono w załączniku dla katalogu chemioterapii, wskazano ogólnie iż, leczenie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p> <p>ChPL wskazuje natomiast, że w zależności od indywidualnej oceny pacjenta, konieczne może być zastosowanie przerw w leczeniu. ChPL nie odnosi się do stanu sprawności wg WHO, precyzuje natomiast szczegółowe</p>

³ źródło: https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-gist-treatment-pdq#_858 (data dostępu: 09.03.2023 r.)

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
	niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia); 4) stan sprawności 4 według WHO.		<p>wyjściowej (lub zmniejszyć dawkę)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikroangiopatii zakrzepowej, • objawów zapalenia trzustki, • objawów niewydolności wątroby należy • zespołu nerczycowego • tworzenia się przetok, • dużych zabiegów chirurgicznych (czasowe przerwanie) • obrzęku naczynioruchowego spowodowanego nadwrażliwością, • drgawek i objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych wskazujących na obecność zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (takimi jak nadciśnienie, ból głowy, zmniejszona czujność, zmiany psychiczne i utrata wzroku, w tym ślepotą korowa (czasowe przerwanie) • martwicze zapalenie powięzi, • objawowej hipoglikemii należy 	zdarzenia niepożądane, po wystąpieniu których należy przerwać leczenie sunitynibem.

Skróty: AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ChPL – Charakterystyka Programu Lekowego, GIST – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumor), PL – program lekowy, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

7.2. Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD – 10: C64)” z proponowanymi zapisami katalogu chemioterapii oraz z zapisami ChPL refundowanych produktów leczniczych zawierających sunitynib (ChPL Klertis, Suganet, Sunitinib Accord, Sunitinib Glenmark, Sunitinib Krka, Sunitinib Pharmascience, Sunitinib Sandoz, Sunitinib Stada, Sunitinib Teva, Sunitinib Zentiva, Sunitinib Mylan).

Tabela 11 Zapisy programu lekowego (PL) B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD – 10: C64)” oraz proponowane zapisy katalogu chemioterapii vs. zapisy w ChPL

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie	Rak nerki (ICD – 10: C64)	C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej		Zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego precyzują kryteria kwalifikacji pacjentów w zakresie: oceny zmian w badaniach obrazowych, braku obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, braku obecności innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem, braku wystąpienia stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii, wykluczenia ciąży i okresu karmienia piersią, adekwatnej wydolność narządowej określonej na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi oraz stanu sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego. Powyższych kryteriów nie uwzględniono w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii. Niektóre z powyższych kryteriów są zgodne z zapisami ChPL dla sunitynibu (konieczność wykonania morfologii krwi na początku leczenia, brak stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii). Jedyne kryterium zawężające, które pośrednio uwzględnia zapisy PL to warunek korzystnego (brak czynników ryzyka) lub pośredniego (1-2 czynniki
Kryteria włączenia	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie:</p> <p>a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych – w przypadku kabozantynibu, pazopanibu, sorafenibu, sunitynibu (...)</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>4) zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>7) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p>	<p>– nowotwór w stadium zaawansowanym,</p> <p>– korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC,</p> <p>– niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją pazopanibu albo sorafenibu),</p> <p>– uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.</p>	<p><u>Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. MRCC, Metastatic renal cell carcinoma)</u></p> <p>Sunitinib jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.</p>	

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
	<p>10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z ChPL.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem inhibitorów kinaz</p> <p>2) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>3) korzystne lub pośrednie rokowanie wg skali International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p>			<p>ryzyka⁴) rokowania wg IMDC, który jest zgodny z aktualnymi zaleceniami polskimi (PTOK 2022), zgodnie z którymi sunitynib stanowi opcję pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki o korzystnym i pośrednim rokowaniu. Według NCCN 2023 sunitynib jest także jedną z preferowanych opcji leczenia pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium) brodawkowego raka nerki. Z kolei w leczeniu pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC o korzystnym rokowaniu sunitynib jest wskazany jako inna preferowana opcja według NCCN 2023.</p>
Schemat dawkowania	Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.	-	Dawka 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2 – tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.	Brak uwag. Zgodne z zapisami ChPL
Określenie czasu leczenia i kryteria wyłączenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.	Zgodnie z ChPL sunitynibu nie należy stosować w czasie ciąży lub u kobiet, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej z wyjątkiem przypadku, gdy potencjalne	W treści załącznika nie uwzględniono wszystkich kryteriów wyłączenia obecnych w PL B.10, jednakże ChPL wyraźnie wskazuje na przypadki odstępstwa od leczenia

⁴ Stan sprawności wg Karnofsky'ego <80%; czas od diagnozy do leczenia systemowego <1 roku; poziom LDH ≥1,5xULN; poziom Hb <LLN; poziom skorygowanego Ca >10 mg/dl, poziom płytek krwi >ULN, poziom neutrofilii >ULN, źródło: Kubackova K, Melichar B, Bortlicek Z, Pavlik T, Poprach A. (2015) Comparison of two models in patients with metastatic renal cancer treated with sunitynib: a retrospective, registry-based study. Target. Oncol. 10(4):557–563

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
	<p>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (...)</p> <p>2) w przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤ 5, włączając w to progresję w OUN – do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>4) ciąża lub karmienie piersią; (...)</p> <p>6) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>7) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>8) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>9) w przypadku nietolerancji leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych (pazopanib/sunitynib/sorafenib) możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z tej samej grupy, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę;</p> <p>10) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</p>	<p>W przypadku nietolerancji leczenia sunitynibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sorafenib) lub załącznik B.10. (pazopanib) lub odwrotnie tj. innego leku na sunitynib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.</p>	<p>korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. ChPL nie zaleca karmienia piersią podczas stosowania sunitynibu.</p> <p>W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.</p> <p>Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><i>Ze wszystkich badań klinicznych nad sunitynibem wykluczono pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy przed podaniem produktu miały miejsce incydenty związane z układem krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego (w tym ciężka i (lub) niestabilna dławica piersiowa), przeszczep pomostujący tętnicy wieńcowej i (lub) tętnicy obwodowej, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienności, bądź też zator tętnicy płucnej. (...)</i></p> <p><i>Lekarz powinien rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści ze stosowania sunitynibu. Pacjentów, a w szczególności pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka i (lub) chorobą wieńcową w wywiadzie, należy uważnie monitorować pod kątem występowania ewentualnych</i></p>	<p>sunitynibem. ChPL nie odnosi się do czasu leczenia.</p>

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
			<p>klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania sunitynibu.</p> <p>W ChPL nie odniesiono się do czasu trwania leczenia.</p>	

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium, MR – rezonans magnetyczny, MRCC – rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RTG – badanie radiologiczne, TK – tomografia komputerowa


7.3. Nowotwór neuroendokrynnny trzustki

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnnego trzustki (ICD-10 C25.4)” z proponowanymi zapisami katalogu chemioterapii oraz z zapisami ChPL refundowanych produktów leczniczych zawierających sunitynib (ChPL Klertis, Suganet, Sunitinib Accord, Sunitinib Glenmark, Sunitinib Krka, Sunitinib Pharmascience, Sunitinib Sandoz, Sunitinib Stada, Sunitinib Teva, Sunitinib Zentiva, Sunitinib Mylan).

Tabela 12 Zapisy programu lekowego (PL) B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz proponowane zapisy katalogu chemioterapii vs. zapisy w ChPL

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie	Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnnego trzustki (ICD-10 C25.4)	C25.4 – część wewnątrzwydzielnicza trzustki, wyspy trzustkowe langerhansa	<u>Nowotwory neuroendokrynnne trzustki</u> (ang. pNET, Pancreatic neuroendocrine tumours) jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.	W aktualnie obowiązującym programie lekowym stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu trzustki określony został na podstawie nieaktualnej klasyfikacji WHO z 2010 r. jako wysoko zróżnicowany nowotwór w stopniu G1 i G2, natomiast zgodnie z klasyfikacją WHO z 2017 r. wprowadzono dodatkowy podział wysoko zróżnicowanych nowotworów trzustki na trzy stopnie histologicznej dojrzałości, wysoko, średnio i nisko dojrzałe: G1, G2, G3. Kryteria
Kryteria włączenia	<ol style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 lat; potwierdzone patomorfologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 roku*) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); 	<ul style="list-style-type: none"> nieoperacyjny, wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych, udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii sunitinibem, 	<p>Do badania rejestracyjnego RCT (NCT00428597) włączono pacjentów dorosłych z zaawansowanym/przerzutowym, wysoce zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym</p>	

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
	<p>4) możliwość obiektywnej oceny wiekości zmian w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>5) sprawność w stopniach 0 lub 1 według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);</p> <p>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>7) prawidłowa czynność narządów określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm³, - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³, - stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl; <p>8) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>9) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		<p>trzustki (panNET) (wg kryteriów WHO z 2010 r.) z udokumentowaną w ostatnich 12 miesiącach progresją choroby. Kryteria włączenia do badania uwzględniał również m.in. stan sprawności ECOG (0 lub 1). Natomiast wykluczani byli pacjenci z nisko zróżnicowanym panNET.</p> <p><u>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie należy stosować w czasie ciąży lub u kobiet, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej z wyjątkiem przypadku, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sunitynibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu, objawiający się m.in. wadami wrodzonymi płodów. • kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania produktu. <p><u>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Sunitynib i jego główny metabolit są metabolizowane przede wszystkim przez wątrobę. Z badań u pacjentów z nowotworami wykluczono pacjentów z aktywnością ALAT lub</p>	<p>kwalifikacji w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii odnoszą się do wysoko zróżnicowanego nowotworu bez wskazywania stopni dojrzałości.* W wytycznych PTE 2022 podkreślono, że <i>brakuje dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC (raku neuroendokrynnym nisko zróżnicowanym) i NET G3 (guzach neuroendokrynnych wysoko zróżnicowanych) — trwają badania kliniczne.</i> Natomiast wytyczne NCCN 2022 zalecają stosowanie sunitynibu również u pacjentów z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym, nieoperacyjnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, dobrze zróżnicowanym o niskiej dojrzałości (panNET G3), jeśli stwierdzono korzystną biologię guza (m.in. wykazano ekspresję SSTR oraz indeks proliferacyjny (Ki-67) poniżej 55%).</p> <p>Ponadto zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego doprecyzowują kryteria kwalifikacji pacjentów w zakresie stanu sprawności wg. WHO (0-1), obecności potwierdzonych zmian w układzie kostnym przy użyciu RTG lub MR, wyników badań morfologii krwi, jak również w zakresie prawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby, nerek, tarczycy (lub wyrównana farmakologicznie), a także nieobecność</p>

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
			<p>AspAT przekraczającą o ponad 2,5 x górną granicę normy, lub o ponad 5,0 x górną granicę normy, gdy zwiększenie to wiązało się z przerzutami do wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności tarczycy</u> Zaleca się wstępne badania laboratoryjne czynności tarczycy u wszystkich pacjentów. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie powinni być leczeni w sposób standardowy przed włączeniem leczenia sunitynibem. Zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie leczenia sunitynibem opisywano przypadki niedoczynności tarczycy.</p> <p><u>Zaburzenia serca</u> U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, u których takie zdarzenia wystąpiły w przeszłości, sunitynib należy stosować ostrożnie.</p>	<p>niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Powyższych kryteriów nie uwzględniono w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii, jednak podkreślić należy, że są one zgodne z zapisami ChPL dla sunitynibu oraz kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego. Ponadto kryteria kwalifikacji w proponowanym załączniku do katalogu chemioterapii są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Były one również konsultowane i zaakceptowane przez </p>
<p>Schemat dawkowania</p>	<p>Zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. Możliwe jest stopniowe dokonywanie zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.</p>	-	<p>W przypadku panNET zalecana dawka produktu wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym panNET wynosiła 50 mg na dobę.</p>	<p>Brak uwag. Zgodne z zapisami ChPL oraz analogicznie jak w dotychczasowym PL.</p>
<p>Określenie czasu leczenia i kryteria wyłączenia</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 2.3. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu</p>	<p>Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p>	<p>W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerwy w podawaniu produktu.</p>	<p>Leczenie kontynuowane jest do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.</p>

Kategoria	Zapisy PL	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Zapisy ChPL	Komentarz analityków AOTMiT
	<ol style="list-style-type: none"> 1) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku. 		<p>W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące.</p> <p>Ze wszystkich badań klinicznych nad sunitynibem wykluczono pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy przed podaniem produktu miały miejsce incydenty związane z układem krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego (w tym ciężka i (lub) niestabilna dławica piersiowa), przeszczep pomostujący tętnicy wieńcowej i (lub) tętnicy obwodowej, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienny, bądź też zator tętnicy płucnej. Nie wiadomo, czy pacjenci z wymienionymi schorzeniami współistniejącymi mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju dysfunkcji lewej komory związanej z sunitynibem.</p> <p>Lekarz powinien rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści ze stosowania sunitynibu.</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca zaleca się przerwanie stosowania sunitynibu.</p>	<p>W ChPL nie odnaleziono informacji odnoszących się do wystąpienia toksyczności powyżej 3 stopnia według skali WHO, stanu sprawności 70 lub niższego według skali Karnofsky'ego, a także istotnego pogorszenia jakości życia w trakcie stosowania leku, które stanowią kryterium wyłączenia pacjenta z PL. W ChPL odnaleziono natomiast informacje o konieczności indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji, która może być przesłanką do zastosowania przerw w podawaniu produktu.</p>

* Klasyfikacja WHO z 2010 roku wyróżniała stopnie zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki tj. GX –nie można ocenić stopnia zróżnicowania nowotworu, G1 – dobrze zróżnicowany nowotwór, G2 – nowotwór o pośrednim stopniu zróżnicowania, G3 – nisko zróżnicowany nowotwór, G4 – nowotwór niezróżnicowany (informacja na podstawie <https://www.mp.pl/>). Natomiast w klasyfikacji WHO z 2017 r. wprowadzono podział wysoko zróżnicowanych nowotworów trzustki (panNETs) na trzy stopnie histologicznej dojrzałości, wysoko-, średnio- i nisko dojrzałe: G1, G2 i G3. W rekomendacjach PTE 2022 wskazano, że podział ten był wynikiem obserwacji klinicznych, w których wykazano, iż NEC, kategoria nowotworów o indeksie proliferacyjnym (Ki-67) powyżej 20%, jest heterogenna i wykazuje utkanie histopatologiczne zarówno wysoko, jak i nisko zróżnicowane. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wprowadzono podział tych nowotworów na dwie kategorie, wysoko zróżnicowane, najczęściej z indeksem proliferacyjnym Ki-67 zawierającym się w przedziale 20–50% (panNETs G3) oraz niskozróżnicowane NECs — z indeksem proliferacyjnym powyżej 20%, jednak zwykle ponad 50%. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.

Skróty: NEC – rak neuroendokrynowy nisko zróżnicowany, ang. neuroendocrine carcinoma, MR – rezonans magnetyczny, panNET – nowotwór neuroendokrynowy trzustki wysoko zróżnicowany, ang. pancreatic neuroendocrine tumour, PL – program lekowy

8. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych NFZ w latach 2015-2021 liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych sunitynibem w programach B.3, B.10 i B.53 wyniosła odpowiednio 147, 1105 i 27 w 2018 r., 164, 1191, 20 w 2019 r., 130, 1180 i 33 w 2020 r. oraz 146, 1234 i 27 w 2021 r. Ponadto w programie lekowym B.3 sunitynibem leczony był jeden pacjent pediatryczny w latach 2016-2018.

Wysokość środków przeznaczonych na refundację leków zawierających sunitynib w PL B.3, B.10 i B.53 w 2021 r. wyniosła odpowiednio ok. 7,3 mln PLN, 64,1 mln PLN, 1,9 mln PLN.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Populacja leczona sunitynibem w PL B.3, B.10 i B.53 (w latach 2015-2021)

PL	Liczba pacjentów dorosłych leczonych sunitynibem						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
B.3	120	131	141	147	164	130	146
B.10	1149	1163	1110	1105	1191	1180	1234
B.53	19	29	22	27	20	33	27
Liczba pacjentów pediatrycznych leczonych sunitynibem							
B.3	-	1	1	1	-	-	-

Tabela 14. Wydatki w PL B.3 wg. produktu jednostkowego – dot. pacjentów dorosłych (w latach 2015-2021)

Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	745 301	730 411	898 151	533 432	-	-	-
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) - leczenie choroby rozlanej lub nieoperacyjnej – 1 rok terapii	-	-	-	144 883	475 112	477 507	273 867
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) - leczenie choroby rozlanej lub nieoperacyjnej – 2 rok terapii	-	-	-	302 722	618 037	532 979	813 197

Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie adjuwantowe	-	-	-	62 515	169 456	160 858	106 960
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	80 685	98 397	153 576	132 874	116 812	102 797	111 692
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	92 034	55 656	52 586	32 512	31 150	29 689	37 990
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	733 288	805 796	869 385	915 288	948 049	801 241	811 884
Sunitynib – p.o. 1 mg	5 436 142	6 670 393	6 382 507	6 742 960	7 219 839	6 154 851	7 337 834
Sorafenib – p.o. 1 mg	2 817 956	3 047 774	3 840 326	3 347 600	2 447 675	2 831 762	2 231 827
Imatynib – p.o. 1 mg	75 326 779	78 636 381	70 923 009	73 952 854	72 046 573	63 799 914	48 590 389

Tabela 15. Wydatki w PL B.10 wg. produktu jednostkowego (w latach 2015-2021)

Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	1 909 931	1 721 401	2 033 404	2 964 400	4 420 299	4 271 661	4 447 508
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	560 502	630594	1 100 631	1 543 170	2 699 836	3 123 966	3 523 894
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	592 038	604 836	846 073	846 357	983 186	666 815	677 658
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	1 250 014	1 302 102	1 357 146	15 30 646	1 689 192	1 500 043	1 468 961
Sunitynib – p.o. 1 mg	63 005 539	61 754 682	58 917 198	60 320 319	62 650 559	63 077 967	64 096 198
Ewerolimus – p.o. 1 mg	27 510 307	25 484 464	21 970 314	15 730 967	4 710 741	1 591 531	874 546
Sorafenib – p.o. 1 mg	5 041 624	5 263 253	4 635 428	3 238 650	2 375 414	1 684 307	978 725

Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Pazopanib – p.o. 1 mg	19 756 098	24 679 202	27 894 692	31 398 402	32 825 632	31 601 275	30 408 909
Aksytynib – p.o. 1 mg	11 365 619	14 022 379	17 186 992	17 188 698	13 160 031	7 092 005	5 752 739
Niwolumab – inj. 1 mg	-	-	-	6 825 682	33 162 882	46 501 154	57 343 369
Temsirolimus – inj. 1 mg	-	9 828	692 491	1 249 451	1 609 303	1 580 149	1 528 956
Kabozatynib – p.o. 1 mg	-	-	-	8 004 285	27 420 709	30 797 634	24 562 732

Tabela 16. Wydatki w PL B.53 wg. produktu jednostkowego (w latach 2015-2021)

Produkt jednostkowy	Koszty (PLN)						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Diagnostyka w programie leczenia wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki	43 891	43 684	67 630	76 477	91 684	84 831	105 784
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	6 075	5 616	18 065	24 336	40 300	29 592	44 307
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	43 866	10 764	24 021	31 636	13 142	3 893	5 957
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	37 320	44 274	57 194	64 379	66 358	59 323	69 821
Sunitynib – p.o. 1 mg	1 059 765	1 237 670	1 275 259	1 308 730	1 308 477	977 809	1 850 494
Ewerolimus – p.o. 1 mg	3 322 913	3 368 168	5 285 696	5 205 976	3 664 610	2 006 320	1 431 314

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – B.3.

Cel

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib.

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 sunitynib refundowany jest w ramach programu lekowego. Scenariusz nowy zakłada refundację sunitynib w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami. Zgodnie z opiniami eksperckimi w scenariuszu podstawowym przyjęto, że populacja pacjentów po przeniesieniu sunitynib do katalogu chemioterapii nie zmienia się.

Analiza wrażliwości

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

Model

Model przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.2.2.).

8.2.1.1. Dane wejściowe

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych sunitynibem w PL B.3 w latach 2014-2021. 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 17. Populacja leczona sunitynibem w PL B.3 wraz z predykcją na lata 2022-2024

Liczba pacjentów leczonych sunitynibem w PL B5						Predykcja				
2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
99	120	131	141	147	164	130	146	163 (139-190)	170 (141-205)	177 (142-220)

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

Tabela 18. Populacja uwzględniona w analizie

Scenariusz	Istniejący		Nowy	
	2023	2024	2023	2024
Podstawowy (BC)	170	177	170	177
Minimalny (MIN)	141	142	141	142
Maksymalny (MAX)	205	220	205	220
Wrażliwości 1 (SA1)	170	177	178	186

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S1 – scenariusz 1

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku
- koszty monitorowania,
- koszty podania.

Koszty leku

W wariantcie podstawowym koszt sunitynibu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach PL B3 w roku 2021 na podstawie dostępnych danych NFZ pozostających w dyspozycji Wydziału

Oceny Technologii Medycznych Agencji. W analizie wrażliwości testowano cenę za 1 mg substancji zgodnie z Komunikatem DGL⁵ (SA2).

Ilość opakowań sunitynibu na rok przyjęto jako średnią liczbę opakowań rozliczonych rocznie na pacjenta w ramach PL B3 w latach 2014-2021.

Wielkość opakowania sunitynibu przyjęto jako średnią wielkość opakowania rozliczoną w ramach PL B5 w latach 2014-2021.

Tabela 19. Koszty leku uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	8,34 PLN/mg	8,34 PLN/mg
	4,81 opakowań/rok	4,81 opakowań/rok
	1 165,50 mg/opakowanie	1 165,50 mg/opakowanie
Wrażliwości 3 (SA2)	4,67 PLN/mg	4,67 PLN/mg
	4,81 opakowań/rok	4,81 opakowań/rok
	1 165,50 mg/opakowanie	1 165,50 mg/opakowanie

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, S2 – scenariusz 1

Monitorowanie terapii

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczeń:

- 5.08.08.0000111⁶ - diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (gist) - leczenie choroby rozsianej lub nieoperacyjnej - 1 rok terapii
- 5.08.08.0000112⁶ - diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (gist) - leczenie choroby rozsianej lub nieoperacyjnej - 2 i kolejny rok terapii
- 5.08.08.0000113⁶ - diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (gist) - leczenie adiuwantowe

ważony udziałem poszczególnych świadczeń.

W analizie wrażliwości testowano średni sumaryczny roczny odsetek wykonania świadczenia na pacjenta rozliczony w PL B5 (SA3).

W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008⁷ – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące. W analizie wrażliwości testowano wykonanie świadczenia raz w miesiącu (SA4) oraz raz na trzy miesiące (SA5).

⁵ Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. opublikowany w związku z:

§ 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz

§ 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

⁶ Zarządzenie nr 31/2023/DGL z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

⁷ 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 chemioterapia

Tabela 20. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	3068,25 PLN/rok	1622,4 PLN/rok
Wrażliwości 4 (SA3)	887,43 PLN/rok	1622,4 PLN/rok
Wrażliwości 5 (SA4)	3068,25 PLN/rok	3244,8 PLN/rok
Wrażliwości 6 (SA5)	3068,25 PLN/rok	1081,6 PLN/rok

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, S1-5 – scenariusz 1-5

Koszty podania

Koszt podania sunitynibu doliczony jest jednorazowo do każdego opakowania produktu.

W scenariuszu istniejącym koszt podania leku określono jako koszt świadczeń:

- 5.08.07.0000001⁶ – hospitalizacja związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003⁶ - hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000004⁶ - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie B3.

W scenariuszu nowym koszty podania leku określono jako koszt świadczeń:

- 5.08.05.0000171⁷ - hospitalizacja onkologiczna u dorosłych
- 5.08.05.0000175⁷ - hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków ważony odsetkiem analogicznie jak w scenariuszu istniejącym
- 5.08.05.0000173⁷ - podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie B3.

Tabela 21. Koszty podania uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	125,77 PLN/podanie	189,55 PLN/podanie

Skróty: BC – scenariusz podstawowy

8.2.1.2. Wyniki

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

Analiza podstawowa

Tabela 22. Prognozowana liczebność populacji: scenariusz istniejący oraz nowy

Wariant	2023	2024
Scenariusz istniejący	BC: 170 MIN: 141 MAX: 205 S1: 170	BC: 177 MIN: 142 MAX: 220 S1: 177
Scenariusz nowy	BC: 170 MIN: 141 MAX: 205 S1: 178	BC: 177 MIN: 142 MAX: 220 S1: 186
Różnica	BC: 0 MIN: 0 MAX: 0 S1: 8	BC: 0 MIN: 0 MAX: 0 S1: 9

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S1 – scenariusz 1

Tabela 23. Wyniki analizy. Wariant podstawowy. Perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2023	2024
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	7 938 272	8 265 142
Koszty pozostałe	624 355	650 064
Koszty sumaryczne	8 562 627	8 915 206
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	7 938 272	8 265 142
Koszty pozostałe	430 678	448 412
Koszty sumaryczne	8 368 950	8 713 554
Wydatki inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	-193 677	-201 652
Koszty sumaryczne	-193 677	-201 652

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym wskazują, że przeniesienie sunitynibu z programu lekowego B.3 do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 194 tysiące złotych w 2023 i około 202 tysiące złotych w 2024 roku.

Analiza wrażliwości

Tabela 24. Podsumowanie wariantów analizy wrażliwości

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 sunitynibu	Średnia cena za 1 mg sunitynibu 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

* Zarządzenie nr 31/2023/DGL z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

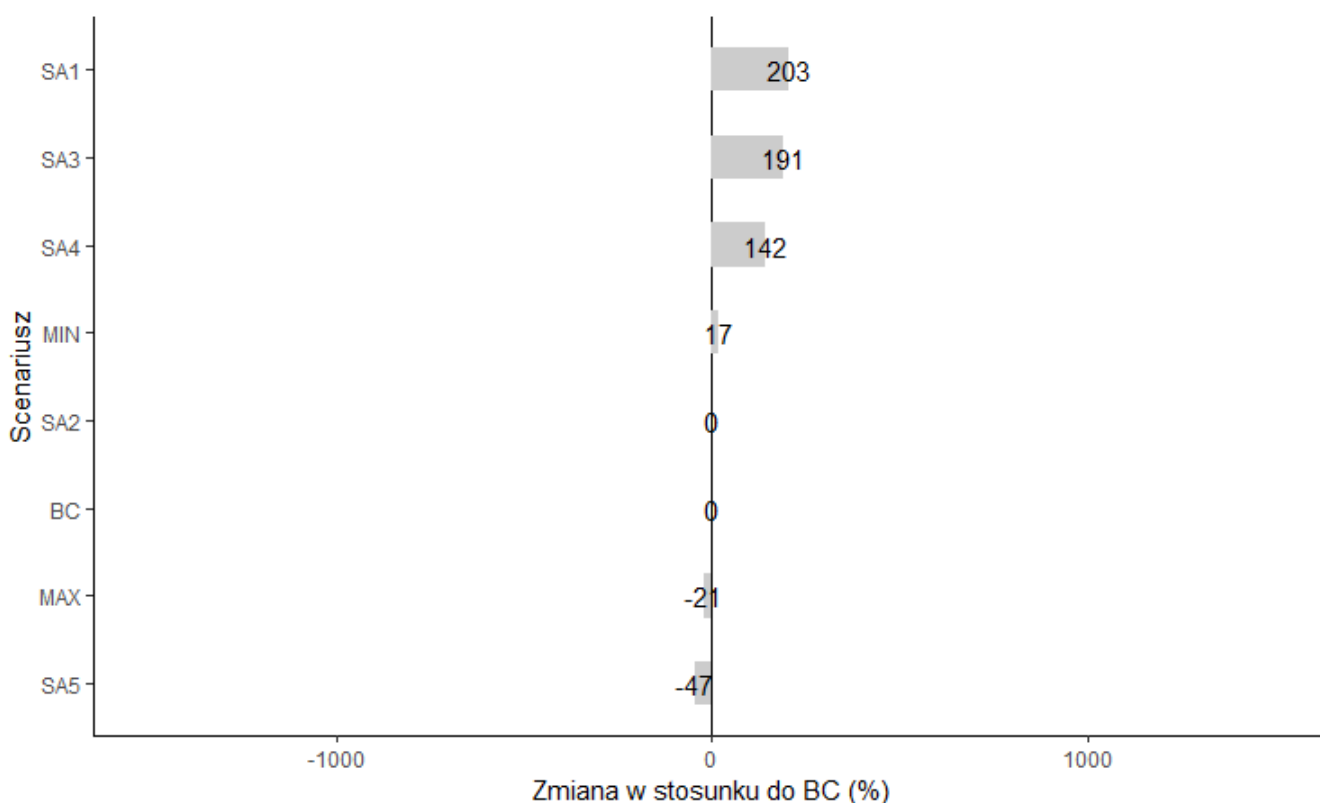
** Zarządzenie nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S – scenariusz

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

- scenariuszu 1 – wzrost wydatków inkrementalnych o 203%,
- scenariuszu 3 – wzrost wydatków inkrementalnych o 191%
- scenariuszu 4 – wzrost wydatków inkrementalnych o 142%,
- scenariuszu 5 – wzrost oszczędności inkrementalnych o 47%,
- scenariuszu minimalnym – spadek oszczędności inkrementalnych o 17%,
- scenariuszu maksymalnym – wzrost oszczędności inkrementalnych o 21%.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w scenariuszach SA1, SA3 i SA4.



Rysunek 1. Wykres tornado dla analizy wrażliwości. Łącznie wydatki inkrementalne w 2023 r.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości [tys. PLN]

Wariant	Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2023	2024	2023	2024	2023	2024
BC	Lek	7 938	8 265	7 938	8 265	0	0
	Pozostałe	624	650	430	448	-193	-201
	Sumaryczne	8 562	8 915	8 368	8 713	-193	-201
MIN	Lek	6 584	6 630	6 584	6 630	0	0
	Pozostałe	517	521	357	359	-160	-161
	Sumaryczne	7 101	7 152	6 941	6 990	-160	-161
MAX	Lek	9 572	10 273	9 572	10 273	0	0
	Pozostałe	752	807	519	557	-233	-251

Wariant	Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2023	2024	2023	2024	2023	2024
	Sumaryczne	10 325	11 081	10 091	10 830	-233	-251
SA1	Lek	7 938	8 265	8 311	8 685	373	420
	Pozostałe	624	650	450	471	-173	-178
	Sumaryczne	8 562	8 915	8 762	9 156	200	241
SA2	Lek	4 442	4 625	4 442	4 625	0	0
	Pozostałe	624	650	430	448	-193	-202
	Sumaryczne	5 066	5 275	4 873	5 073	-193	-202
SA3	Lek	7 938	8 265	7 938	8 265	0	0
	Pozostałe	253	264	430	448	177	184
	Sumaryczne	8 191	8 529	8 368	8 713	177	184
SA4	Lek	7 938	8 265	7 938	8 265	0	0
	Pozostałe	624	650	706	735	82	86
	Sumaryczne	8 562	8 915	8 644	9 000	82	86
SA5	Lek	7 938	8 265	7 938	8 265	0	0
	Pozostałe	624	650	338	352	-285	-297
	Sumaryczne	8 562	8 915	8 277	8 617	-285	-297

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S – scenariusz

8.2.2. Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonych oszacowań:

- Prognozy populacji na lata 2022-2024 dokonano na podstawie krótkiego okresu zbierania danych (dysponowano danymi za 2014-2021)
- Wzrost wielkości populacji wynikający z proponowanej zmiany oszacowano na podstawie prognozy przy użyciu regresji liniowej.. Analitycy nie dysponowali innymi danymi pozwalającymi oszacować wzrost wielkości populacji.
- Roczne dawkowanie sunitynibu określono jako iloczyn średniej rocznej liczby rozliczonych opakowań oraz średniej wielkości opakowania w miligramach.
- Ze względu na zmianę ceny sunitynibu w czasie, koszt substancji przyjęto jako średnią cenę za 1 mg rozliczoną u pacjentów w PL B.3 w 2021 roku. Analitycy nie dysponowali informacjami dotyczącymi funkcjonujących instrumentów podziału ryzyka.

8.3. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – B.10.

Cel

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib.

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 sunitynib refundowany jest w ramach programu lekowego. Scenariusz nowy zakłada refundację sunitynib w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami. Zgodnie z opiniami eksperckimi w scenariuszu podstawowym przyjęto, że populacja pacjentów po przeniesieniu sunitynib do katalogu chemioterapii nie zmieni się.

Analiza wrażliwości

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

Model

Model przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.2.2.).

8.3.1.1. Dane wejściowe

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych sunitynibem z PL B.10 w latach 2014-2021. 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 26. Populacja leczona sunitynibem w PL B.10 wraz z predykcją na lata 2022-2024

Liczba pacjentów leczonych sunitynibem w PL B.10						Predykcja				
2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
1082	1149	1163	1110	1105	1191	1180	1234	1223 (1157-1293)	1239 (1161-1323)	1256 (1164-1355)

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

Tabela 27. Populacja uwzględniona w analizie

Scenariusz	Istniejący		Nowy	
	2023	2024	2023	2024
Podstawowy (BC)	1239	1256	1239	1256
Minimalny (MIN)	1161	1164	1161	1164
Maksymalny (MAX)	1323	1355	1323	1355
Wrażliwości 1 (SA1)	1239	1256	1301	1319

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku
- koszty monitorowania,
- koszty podania.

Koszty leku

W wariantcie podstawowym koszt sunitynibu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach PL B10 w roku 2021 na podstawie dostępnych danych NFZ pozostających w dyspozycji Wydziału

Oceny Technologii Medycznych Agencji. W analizie wrażliwości testowano cenę za 1 mg substancji zgodnie z Komunikatem DGL⁸ (SA2).

Ilość opakowań sunitynibu na rok przyjęto jako średnią liczbę opakowań rozliczonych rocznie na pacjenta w ramach PL B10 w latach 2014-2021.

Wielkość opakowania sunitynibu przyjęto jako średnią wielkość opakowania rozliczoną w ramach PL B10 w latach 2014-2021.

Tabela 28. Koszty leku uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	8,34 PLN/mg	8,34 PLN/mg
	5,26 opakowań/rok	5,26 opakowań/rok
	1206,36 mg/opakowanie	1206,36 mg/opakowanie
Wrażliwości 3 (SA2)	4,67 PLN/mg	4,67 PLN/mg
	5,26 opakowań/rok	5,26 opakowań/rok
	1206,36 mg/opakowanie	1206,36 mg/opakowanie

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, S2 – scenariusz 2

Monitorowanie terapii

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000016⁹- Diagnostyka w programie leczenia raka nerki raz do roku.

W analizie wrażliwości testowano średni sumaryczny roczny odsetek wykonania świadczenia na pacjenta rozliczony w PL B10 (SA3).

W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008¹⁰ – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące. W analizie wrażliwości testowano wykonanie świadczenia raz w miesiącu (SA4) oraz raz na trzy miesiące (SA5).

Tabela 29. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	3199 PLN/rok	1622,4 PLN/rok
Wrażliwości 4 (SA3)	1653,45 PLN/rok	1622,4 PLN/rok
Wrażliwości 5 (SA4)	3199 PLN/rok	3244,8 PLN/rok
Wrażliwości 6 (SA5)	3199 PLN/rok	1081,6 PLN/rok

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, S – scenariusz

Koszty podania

Koszt podania sunitynib doliczony jest jednorazowo do każdego opakowania produktu.

W scenariuszu istniejącym koszt podania leku określono jako koszt świadczeń:

⁸ Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. opublikowany w związku z:

§ 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

oraz

§ 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

⁹ Zarządzenie nr 31/2023/DGL z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

¹⁰ 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 chemioterapia

- 5.08.07.0000001⁶ – hospitalizacja związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003⁶ - hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000004⁶ - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie B10.

W scenariuszu nowym koszty podania leku określono jako koszt świadczeń:

- 5.08.05.0000171⁷ - hospitalizacja onkologiczna u dorosłych
- 5.08.05.0000175⁷ - hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków ważony odsetkiem analogicznie jak w scenariuszu istniejącym
- 5.08.05.0000173⁷ - podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie B10.

Tabela 30. Koszty podania uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	150,95 PLN/podanie	202,29 PLN/podanie

Skróty: BC – scenariusz podstawowy

8.3.1.2. Wyniki

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

Analiza podstawowa

Tabela 31. Prognozowana liczebność populacji: scenariusz istniejący oraz nowy

Wariant	2023	2024
Scenariusz istniejący	BC: 1239 MIN: 1161 MAX: 1323 SA1: 1239	BC: 1256 MIN: 1164 MAX: 1355 SA1: 1256
Scenariusz nowy	BC: 1239 MIN: 1161 MAX: 1323 SA1: 1301	BC: 1256 MIN: 1164 MAX: 1355 SA1: 1319
Różnica	BC: 0 MIN: 0 MAX: 0 SA1: 62	BC: 0 MIN: 0 MAX: 0 SA1: 63

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S1 – scenariusz 1

Tabela 32. Wyniki analizy. Wariant podstawowy. Perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2023	2024
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	65 502 768	66 401 515
Koszty pozostałe	4 946 928	5 014 803
Koszty sumaryczne	70 449 696	71 416 318
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	65 502 768	66 401 515

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2023	2024
Koszty pozostałe	3 328 010	3 373 673
Koszty sumaryczne	68 830 778	69 775 188
Wydatki inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	-1 618 918	-1 641 130
Koszty sumaryczne	-1 618 918	-1 641 130

Wyniki analizy w wariancie podstawowym wskazują, że przeniesienie sunitynibu z programu lekowego B.10 do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 1,62 mln złotych w 2023 i około 1,64 mln złotych w 2024 roku.

Analiza wrażliwości

Tabela 33. Podsumowanie wariantów analizy wrażliwości

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 sunitynibu	Średnia cena za 1 mg sunitynibu rozliczona w 2021 w PL B10	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 świadczenia 5.08.08.0000016*.	Koszt świadczenia 5.08.08.0000016* ważony 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

* Zarządzenie nr 31/2023/DGL z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

** 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 chemioterapia

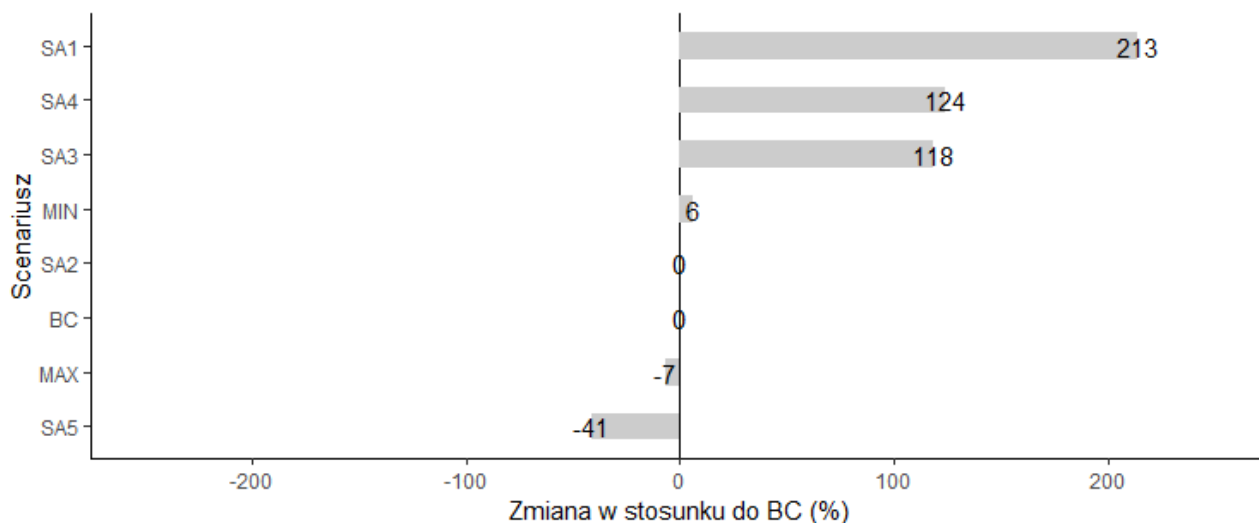
Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S – scenariusz

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

- scenariuszu 1 – wzrost wydatków inkrementalnych o 213%,
- scenariuszu 4 – wzrost wydatków inkrementalnych o 124%,
- scenariuszu 3 – wzrost wydatków inkrementalnych o 118%,
- scenariuszu 5 – wzrost oszczędności inkrementalnych o 41%.
- scenariuszu minimalnym – spadek oszczędności inkrementalnych o 6%,

- scenariuszu maksymalnym – wzrost oszczędności inkrementalnych o 7%,

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w scenariuszach SA1, SA3, SA4.



Rysunek 2. Wykres tornado dla analizy wrażliwości. Łącznie wydatki inkrementalne w 2023 r.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości [tys. PLN]

Wariant	Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2023	2024	2023	2024	2023	2024
BC	Lek	65 502	66 401	65 502	66 401	0	0
	Pozostałe	4 946	5 014	3 328	3373673	-1 618	-1 641
	Sumaryczne	70 449	71 416	68 830	69 775	-1 618	-1 641
MIN	Lek	61 379	61 537	61 379	61 537	0	0
	Pozostałe	46 354	4 647	3 118	3 126	-1 517	-1 520
	Sumaryczne	66 014	66 185	64 497	64 664	-1 517	-1 520
MAX	Lek	69 943	71 635	69 943	71 635	0	0
	Pozostałe	5 282	5 410	3 553	3 639	-1 728	-1 770
	Sumaryczne	75 225	77 045	73 497	75 274	-1 728	-1 770
SA1	Lek	65 502	66 401	68 780	69 732	3 277	3 330
	Pozostałe	4 946	5 014	3 494	3 542	-1 452	-1 471
	Sumaryczne	70 449	71 416	72 275	73 275	1 825	1 858
SA2	Lek	36 665	37 168	36 665	37 168	0	0
	Pozostałe	4 946	5 014	3 328	3 373	-1 618	-1 641
	Sumaryczne	41 612	42 183	39 993	40 541	-1 618	-1 641
SA3	Lek	65 502	66 401	65 502	66 401	0	0
	Pozostałe	3 031	3 073	3 328	3 373	296	300
	Sumaryczne	68 534	69 475	68 830	69 775	296	300
SA4	Lek	65 502	66 401	65 502	66 401	0	0
	Pozostałe	4 946	5 014	5 338	5 411	391	396
	Sumaryczne	70 449	71 416	70 840	71 812	391	396
SA5	Lek	65 502	66 401	65 502	66 401	0	0
	Pozostałe	4 946	5 014	2 657	2 694	-2 288	-2 320
	Sumaryczne	70 449	71 416	68 160	69 095	-2 288	-2 320

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S – scenariusz

8.3.2. Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonych oszacowań:

- Prognozy populacji na lata 2022-2024 dokonano na podstawie krótkiego okresu zbierania danych (dysponowano danymi za 2014-2021)
- Wzrost wielkości populacji wynikający z proponowanej zmiany oszacowano na podstawie prognozy przy użyciu regresji liniowej. Analitycy nie dysponowali innymi danymi pozwalającymi oszacować wzrost wielkości populacji.
- Roczne dawkowanie sunitynibu określono jako iloczyn średniej rocznej liczby rozliczonych opakowań oraz średniej wielkości opakowania w miligramach.
- Ze względu na zmianę ceny sunitynibu w czasie, koszt substancji przyjęto jako średnią cenę za 1 mg rozliczoną u pacjentów w PL B.10 w 2021 roku. Analitycy nie dysponowali informacjami dotyczącymi funkcjonujących instrumentów podziału ryzyka.

8.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – B.53.

Cel

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib.

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 sunitynib refundowany jest w ramach programu lekowego. Scenariusz nowy zakłada refundację sunitynib w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami. Zgodnie z opiniami eksperckimi w scenariuszu podstawowym przyjęto, że populacja pacjentów po przeniesieniu sunitynib do katalogu chemioterapii nie zmieni się.

Analiza wrażliwości

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

Model

Model przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.2.2.).

8.4.1.1. Dane wejściowe

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych sunitynibem z PL B.53 w latach 2014-2021 na podstawie dostępnych danych NFZ pozostających w dyspozycji Wydziału Oceny Technologii Medycznych Agencji. 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 35. Populacja leczona sunitynibem w PL B.53 wraz z predykcją na lata 2022-2024

Liczba pacjentów leczonych sunitynibem w PL B5						Predykcja				
2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
14	19	19	29	22	27	20	33	32 (22-47)	35 (23-55)	38 (23-64)

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

Tabela 36. Populacja uwzględniona w analizie

Scenariusz	Istniejący		Nowy	
	2023	2024	2023	2024
Podstawowy (BC)	35	38	35	38
Minimalny (MIN)	23	23	23	23
Maksymalny (MAX)	55	64	55	64
Wrażliwości 1 (SA1)	35	38	37	40

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S1 – scenariusz 1

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku
- koszty monitorowania,
- koszty podania.

Koszty leku

W wariantach podstawowym koszt sunitynibu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach PL B53 w roku 2021. W analizie wrażliwości testowano cenę za 1 mg substancji zgodnie z Komunikatem DGL¹¹ (SA2).

Ilość opakowań sunitynibu na rok przyjęto jako średnią liczbę opakowań rozliczonych rocznie na pacjenta w ramach PL B53 w latach 2014-2021.

Wielkość opakowania sunitynibu przyjęto jako średnią wielkość opakowania rozliczoną w ramach PL B.53 w latach 2014-2021.

Tabela 37. Koszty leku uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	8,30 PLN/mg	8,30 PLN/mg
	5,55 opakowań/rok	5,55 opakowań/rok
	1 089,91 mg/opakowanie	1 089,91 mg/opakowanie
Wrażliwości 3 (SA2)	4,67 PLN/mg	4,67 PLN/mg

¹¹ Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. opublikowany w związku z:

§ 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe

oraz

§ 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

Scenariusz	Istniejący	Nowy
	5,55 opakowań/rok	5,55 opakowań/rok
	1 089,91 mg/opakowanie	1 089,91 mg/opakowanie

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, S2 – scenariusz 2

Monitorowanie terapii

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000060¹² - diagnostyka w programie leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki raz do roku.

W analizie wrażliwości testowano średni sumaryczny roczny odsetek wykonania świadczenia na pacjenta rozliczony w PL B.53 (SA3).

W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008¹³ – okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące. W analizie wrażliwości testowano wykonanie świadczenia raz w miesiącu (SA4) oraz raz na trzy miesiące (SA5).

Tabela 38. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	1610,60 PLN/rok	1622,4 PLN/rok
Wrażliwości 4 (SA3)	853,13 PLN/rok	1622,4 PLN/rok
Wrażliwości 5 (SA4)	1610,60 PLN/rok	3244,8 PLN/rok
Wrażliwości 6 (SA5)	1610,60 PLN/rok	1081,6 PLN/rok

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, S – scenariusz

Koszty podania

Koszt podania sunitynibu doliczony jest jednorazowo do każdego opakowania produktu.

W scenariuszu istniejącym koszt podania leku określono jako koszt świadczeń:

- 5.08.07.0000001⁶ – hospitalizacja związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003⁶ - hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000004⁶ - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie B53.

W scenariuszu nowym koszty podania leku określono jako koszt świadczeń:

- 5.08.05.0000171⁷ - hospitalizacja onkologiczna u dorosłych
- 5.08.05.0000175⁷ - hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków ważony odsetkiem analogicznie jak w scenariuszu istniejącym
- 5.08.05.0000173⁷ - podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie B53.

¹² Zarządzenie nr 31/2023/DGL z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

¹³ 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

Tabela 39. Koszty podania uwzględnione w analizie

Scenariusz	Istniejący	Nowy
Podstawowy (BC)	132,92 PLN/podanie	208,00 PLN/podanie

Skróty: BC – scenariusz podstawowy

8.4.1.2. Wyniki

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

Analiza podstawowa

Tabela 40. Prognozowana liczebność populacji: scenariusz istniejący oraz nowy

Wariant	2023	2024
Scenariusz istniejący	BC: 35 MIN: 23 MAX: 55 SA1: 35	BC: 38 MIN: 23 MAX: 64 SA1: 38
Scenariusz nowy	BC: 35 MIN: 23 MAX: 55 SA1: 37	BC: 38 MIN: 23 MAX: 64 SA1: 40
Różnica	BC: 0 MIN: 0 MAX: 0 SA1: 2	BC: 0 MIN: 0 MAX: 0 SA1: 2

Tabela 41. Wyniki analizy. Wariant podstawowy. Perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2023	2024
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	1 769 059	1 920 692
Koszty pozostałe	82 184	89 228
Koszty sumaryczne	1 851 243	2 009 921
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	1 769 059	1 920 692
Koszty pozostałe	97 178	105 508
Koszty sumaryczne	1 866 238	2 026 201
Wydatki inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	14 994	16 280
Koszty sumaryczne	14 994	16 280

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym wskazują, że przeniesienie sunitynibu z programu lekowego B.53 do katalogu chemioterapii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około 15 tysięcy złotych w 2023 i około 16 tysięcy złotych w 2024 roku.

Analiza wrażliwości

Tabela 42. Podsumowanie wariantów analizy wrażliwości

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 sunitynibu	Średnia cena za 1 mg sunitynibu rozliczona w 2021 w PL B53	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 świadczenia 5.08.08.0000060*.	Koszt świadczenia 5.08.08.0000060* ważony 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

* Zarządzenie nr 31/2023/DGL z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

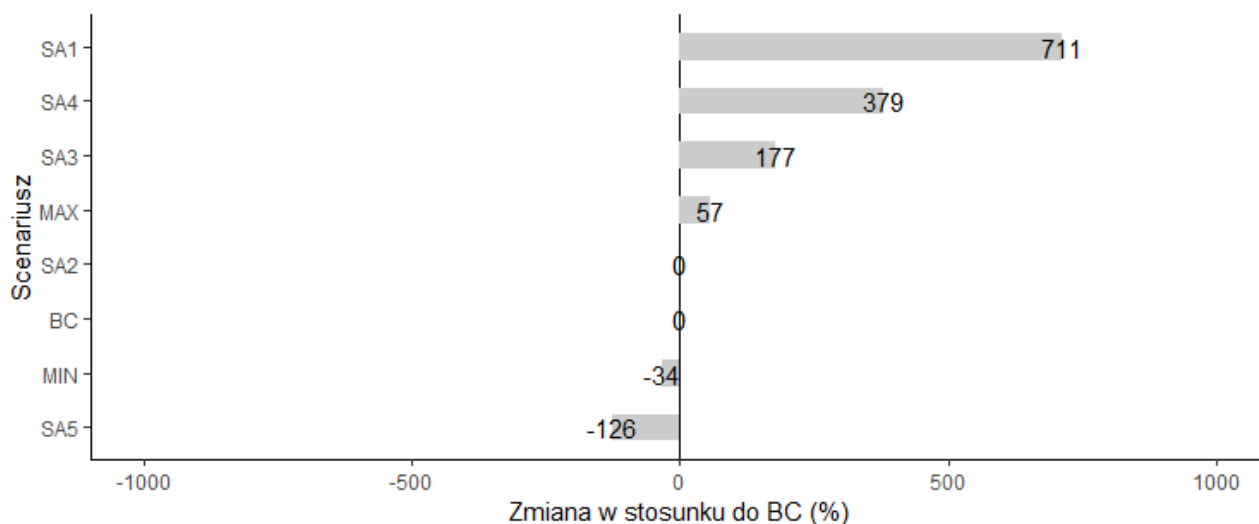
** Zarządzenie nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S – scenariusz

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

- Scenariuszu 1 – wzrost wydatków inkrementalnych o 711%,
- Scenariuszu 4 – wzrost wydatków inkrementalnych o 379%,
- Scenariuszu 3 – wzrost wydatków inkrementalnych o 177%,
- Scenariuszu maksymalnym – wzrost wydatków inkrementalnych o 57%,
- Scenariuszu minimalnym – spadek wydatków inkrementalnych o 34%.
- Scenariuszu 5 – spadek wydatków inkrementalnych o 126%.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w scenariuszach SA5.



Rysunek 3. Wykres tornado dla analizy wrażliwości. Łącznie wydatki inkrementalne w 2023 r.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości [tys. PLN]

Wariant	Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2023	2024	2023	2024	2023	2024
BC	Lek	1 769	1 920	1 769	1 920	0	0
	Pozostałe	82	89	97	105	15	16
	Sumaryczne	1 851	2 009	1 866	2 026	15	16
MIN	Lek	1 162	1 162	1 162	1 162	0	0
	Pozostałe	54	54	63	63	10	10
	Sumaryczne	1 216	1 216	1 226	1 226	10	10
MAX	Lek	2 779	3 234	2 779	3 234	0	0
	Pozostałe	129	150	152	177	23	27
	Sumaryczne	2 909	3 385	2 932	3 412	23	27
SA1	Lek	1 769	1 920	1 870	2 021	101	101
	Pozostałe	82	89	102	11	20	21
	Sumaryczne	1 851	2 009	1 972	2 132	121	122
SA2	Lek	987	1 072	987	1 072	0	0
	Pozostałe	821	89	97	105	15	16
	Sumaryczne	1 069	1 161	1 084	1 177	15	16
SA3	Lek	1 769	1 920	1 769	1 920	0	0
	Pozostałe	55	60	97	105	41	45
	Sumaryczne	1 824	1 981	1 866	2 026	41	45
SA4	Lek	1 769	1 920	1 769	1 920	0	0
	Pozostałe	82	89	153	167	71	78
	Sumaryczne	1 851	2 009	1 923	2 087	71	78
SA5	Lek	1 769	1 920	1 769	1 920	0	0
	Pozostałe	82	89	78	84	-3	-4
	Sumaryczne	1 851	2 009	1 847	2 005	-3	-4

Skróty: BC – scenariusz podstawowy, min – minimalny, max – maksymalny, S1– scenariusz

8.4.2. Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonych oszacowań:

- Prognozy populacji na lata 2022-2024 dokonano na podstawie krótkiego okresu zbierania danych (dysponowano danymi za 2014-2021)
- Wzrost wielkości populacji wynikający z proponowanej zmiany oszacowano na podstawie prognozy przy użyciu regresji liniowej. Analitycy nie dysponowali innymi danymi pozwalającymi oszacować wzrost wielkości populacji.
- Roczne dawkowanie sunitynibu określono jako iloczyn średniej rocznej liczby rozliczonych opakowań oraz średniej wielkości opakowania w miligramach.
- Ze względu na zmianę ceny sunitynibu w czasie, koszt substancji przyjęto jako średnią cenę za 1 mg rozliczoną u pacjentów w PL B.53 w 2021 roku. Analitycy nie dysponowali informacjami dotyczącymi funkcjonujących instrumentów podziału ryzyka.

9. 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. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) pismem znak PLR.4500.17.2023.PT (data wpływu do AOTMiT 15.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w zakresie w zakresie przeniesienia produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitynib z programów lekowych:

- B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz
- B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Ponadto na podstawie 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 związku z art. 31s ust. 6 pkt 4 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.) przez wzgląd na szczątkową populację pacjentów Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o równoczesne uwzględnienie w materiałach analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości populacji pediatrycznej, która zgodnie z zapisami programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” ma dostęp do leczenia sunitynibem, natomiast leczenie tej grupy pacjentów stanowi wskazanie pozarejestrycyjne. Do zlecenia dołączono opinię Konsultanta Krajowego ds. onkologii dziecięcej prof. Jana Styczyńskiego w sprawie refundacji wskazania pozarejestrycyjnego GIST u dzieci, który wskazał, że ww. populacja pediatryczna dotyczy jedynie 1-2 pacjentów w roku.

Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano cztery opinie eksperckie: prof. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej), dr Emilię Filipczyk-Cisarż (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej), dr. Wiesława Bała (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej) oraz prof. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej). Razem ze zleceniem MZ przekazano również [REDAKTOWANE]

Poniżej podsumowano informacje zawarte w przekazanych opiniach ankietowanych ekspertów:

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST

- **Liczebność populacji:** Zdaniem ekspertów liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie. Prof. Jan Styczyński wskazał, że w populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.
- **Kryteria wskazane w załączniku:** Proponowane zapisy są zdaniem ekspertów zasadne. Prof. Jan Styczyński wskazał, że w odniesieniu do populacji pediatrycznej kryteria takie jak ograniczenie zakresu wieku, ograniczenie czasu trwania terapii będzie miało największy wpływ na zmianę liczebności populacji. Jednak w populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory.
- **Dostęp do terapii w populacji pediatrycznej:** Ekspert wskazał, że właściwą osobą, do której należy się zwrócić o opinię w zakresie populacji pediatrycznej to Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Prof. Jan Styczyński wskazał, że populacja pediatryczna nie ma obecnie dostępu do terapii sunitynibem w ramach programu lekowego B.3.
- **Zasadność kliniczna stosowania w populacji pediatrycznej:** Zdaniem prof. Jana Styczyńskiego zastosowanie sunitynibu w populacji pediatrycznej w ramach programu B.3 znajduje uzasadnienie kliniczne.

Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64.)

- **Liczebność populacji:** Zdaniem prof. Macieja Krzakowskiego, dr Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr Wiesława Bala liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie.
- **Kryteria wskazane w załączniku:** Proponowane zapisy są zdaniem ekspertów zasadne.

Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)

- **Liczebność populacji:** Zdaniem prof. Macieja Krzakowskiego, dr Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr Wiesława Bala liczebność populacji po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających sunitynib nie ulegnie zmianie.
- **Kryteria wskazane w załączniku:** Proponowane zapisy są zdaniem ekspertów zasadne.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego.Wydatki związane ze zmianami w programie lekowym B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”

Prognozowana liczba chorych leczonych sunitynibem po zmianie kategorii refundacyjnej wynosi w latach 2023-2024 odpowiednio 170 oraz 177 pacjentów w wariancie podstawowym.

Wyniki analizy w wariancie podstawowym wskazują, że przeniesienie sunitynibu z programu lekowego B.3 do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 194 tysiące złotych w 2023 i około 202 tysiące złotych w 2024 roku. Oszczędności wynikają z różnicy kosztów monitorowania oraz podania leków.

Scenariuszowa analiza wrażliwości wskazuje na dużą zmienność wyników, kierunek wnioskowania zmienia się w 3 scenariuszach SA1, SA3 i SA4. W ww. scenariuszach oszacowano, iż wydatki inkrementalne po przeniesieniu sunitynibu do katalogu chemioterapii wzrosną o odpowiednio: 200 tys. złotych w I roku i 240 tys. złotych w II roku (SA1), 177 tys. złotych w I roku i 184 tys. złotych w II roku (SA3) oraz 82 tys. złotych w I roku i 84 tys. złotych w II roku (SA4). W pozostałych scenariuszach wnioskowanie nie zmienia się, a oszacowane oszczędności wahają się od 297 tys. złotych do 160 tys. złotych. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące kosztu monitorowania leczenia oraz wzrostu wielkości populacji o 5%.

Komentarz analityków Agencji:

Populacja dorosłych pacjentów: Zgodnie z aktualnymi zaleceniami amerykańskimi (NCCN 2022), europejskimi (ESMO 2022) oraz polskimi (PTOK 2017) sunitynib stanowi standard leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem u pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego, z potwierdzoną mutacją KIT (CD117). Liczba pacjentów w ramach PL B.3 od kilku lat pozostaje na stałym poziomie.

Kryteria kwalifikacji do katalogu chemioterapii są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i zapisami ChPL. Część kryteriów włączenia do programu nie została uwzględniona w ramach tworzenia katalogu. Niemniej zgodnie z opiniami ekspertów, pomimo że nie uwzględniono części zapisów z programu lekowego do katalogu chemioterapii, powyższe nie będzie miało wpływu na zmianę wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia sunitynibem. Według dr Emilii Filipczyk-Cisarż *kryteria włączenia w Programie Lekowym zawierają takie same kryteria jak w załączniku. Pozostałe kryteria włączenia w PL są spójne z ChPL, a więc nie można tutaj mówić o usunięciu niektórych kryteriów.*

Populacja pediatrycznych pacjentów: Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny dowodów naukowych obejmujących leczenie sunitynibem pacjentów pediatrycznych po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania: wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II Vershuur 2019 (6 pacjentów) oraz serię przypadków: Janeway 2009 (9 pacjentów) i retrospektywny przegląd serii przypadków Rutkowski 2017 (7 pacjentów). Wyniki skuteczności badań Rutkowski 2017 oraz Janeway 2009 są spójne z wynikami uzyskanymi w badaniu Vershuur 2019. Co najmniej połowa pacjentów leczonych sunitynibem w odnalezionych badaniach uzyskało odpowiedź na leczenie w postaci stabilnej choroby. W badaniu Janeway 2009 jeden pacjent uzyskał częściową odpowiedź na leczenie. Zgodnie z informacjami z badań większość zdarzeń niepożądanych była możliwa do opanowania przy odpowiedniej interwencji obejmującej również redukcję dawki leku.

Analitycy Agencji nie odnaleźli wytycznych dotyczących stosowania sunitynibu u pacjentów pediatrycznych z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego i potwierdzoną

immunohistochemicznie ekspresją CD 117 po niepowodzeniu leczenia imatynibem w wyniku progresji lub nietolerancji, na stronie www.cancer.gov odnaleziono informację, że pacjenci pediatryczni, u których potwierdzono mutację KIT lub PDGFR powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla dorosłych pacjentów.

Program lekowy B.3 dopuszcza leczenie sunitynibem zarówno dzieci jak i dorosłych. Zgodnie z danymi NFZ w programie lekowym B.3 w latach 2016-2018 sunitynibem leczony był jeden pacjent.

Zgodnie z opinią prof. Jana Styczyńskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej: *w populacji pediatrycznej są to bardzo rzadko występujące nowotwory. Przewidywana liczba pacjentów: pojedynczy w skali roku.*

Wydatki związane ze zmianami w programie lekowym B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”

Prognozowana liczba chorych leczonych sunitynibem po zmianie kategorii refundacyjnej wynosi w latach 2023-2024 odpowiednio 1223 oraz 1239 pacjentów w wariantcie podstawowym.

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym wskazują, że przeniesienie sunitynibu z programu lekowego B.10 do katalogu chemioterapii spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 1,62 mln złotych w 2023 i około 1,64 mln złotych w 2024 roku. Oszczędności wynikają z różnicy kosztów monitorowania oraz podania leków.

Scenariuszowa analiza wrażliwości wskazuje na dużą zmienność wyników, kierunek wnioskowania zmienia się w 3 scenariuszach SA1, SA4 i SA3. W ww. scenariuszach oszacowano, iż wydatki inkrementalne po przeniesieniu sunitynibu do katalogu chemioterapii wzrosną o odpowiednio: 1,8 mln złotych w I roku i 1,9 mln złotych w II roku (SA1), 391 tys. złotych w I roku i 396 tys. złotych w II roku (SA4) oraz 296 tys. złotych w I roku i 300 tys. złotych w II roku (SA3). W pozostałych scenariuszach wnioskowanie nie zmienia się, a oszacowane oszczędności wahają się od 2,3 mln złotych do 1,5 mln złotych. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące kosztu monitorowania leczenia oraz wzrostu wielkości populacji o 5%.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami polskimi (PTOK 2022) sunitynib stanowi opcję pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki o korzystnym i pośrednim rokowaniu. Jest także jedną z preferowanych opcji leczenia pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium) brodawkowatego raka nerki według NCCN 2023. Z kolei w leczeniu pierwszej linii nawrotowego lub zaawansowanego (IV stadium), jasnokomórkowego RCC o korzystnym rokowaniu sunitynib jest wskazany jako inna preferowana opcja według NCCN 2023. Wytyczne ESMO 2019 (aktualizacja 2021) również wskazują, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, jasnokomórkowego RCC sunitynib stanowi alternatywę dla terapii opartych na inhibitorach PD 1 w I. linii leczenia, gdy immunoterapia jest przeciwwskazana lub niedostępna, natomiast w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego brodawkowatego RCC jest opcją alternatywną.

Kryteria kwalifikacji do katalogu chemioterapii są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i zapisami ChPL. Część kryteriów włączenia do programu nie została uwzględniona w ramach tworzenia katalogu. Niemniej zgodnie z opiniami ekspertów, powyższe nie będzie miało wpływu na zmianę wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia sunitynibem. Według dr Emilii Filipczyk-Cisarż: *postępowanie zgodne z ChPL i kryteriami zawartymi w załączniku C.00.a. jest spójne z kryteriami włączenia w Programie Lekowym.*

Wydatki na sunitynib w PL B.10 od 2015 r. utrzymują się na stałym poziomie. Dane NFZ pokazują, iż obecnie odchodzi się m.in. od terapii sorafenibem, co widać w spadku liczby pacjentów leczonych w ramach PL w latach 2014-2021 (dane NFZ). Przy tym należy wskazać, iż od maja 2022 r. w refundacji znajduje się preferowana opcja leczenia raka nerki z komponentą jasnokomórkową – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Powyższe pozwala przypuszczać, że wydatki na sunitynib pozostaną na zbliżonym poziomie po przeniesieniu tej substancji czynnej do katalogu chemioterapii, a liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia sorofanibem w ramach katalogu chemioterapii pozostanie na poziomie zbliżonym do obecnego.

Wydatki związane ze zmianami w programie lekowym B.53 „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”

Prognozowana liczba chorych leczonych sunitynibem po zmianie kategorii refundacyjnej wynosi w latach 2023-2024 odpowiednio 35 oraz 38 pacjentów w wariantcie podstawowym.

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym wskazują, że przeniesienie sunitynibu z programu lekowego B.53 do katalogu chemioterapii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około 15 tysięcy złotych w 2023

i około 16 tysięcy złotych w 2024 roku. Dodatkowe wydatki wynikają z różnicy kosztów monitorowania oraz podania leków.

Scenariuszowa analiza wrażliwości wskazuje na dużą zmienność wyników, kierunek wnioskowania zmienia się w scenariuszu SA5, w którym założono, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii dokonywana będzie raz na trzy miesiące, w porównaniu do wariantu podstawowego, w którym założono częstość raz na dwa miesiące. W ww. scenariuszu oszacowano, iż przeniesienie sunitynibu do katalogu chemioterapii spowoduje pojawienie się oszczędności wynoszących odpowiednio ok. 3 tys. złotych w I roku i 4 tys. złotych w II roku. W pozostałych scenariuszach wnioskowanie nie zmienia się, a wydatki inkrementalne wahają się od 10 tys. złotych do 121 tys. złotych. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące zwiększenia częstości monitorowania leczenia oraz wzrostu wielkości populacji o 5%.

Komentarz analityków Agencji:

W aktualnie obowiązującym programie lekowym B.53 stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu trzustki określony jest na podstawie nieaktualnej klasyfikacji WHO z 2010 r. jako wysoko zróżnicowany nowotwór w stopniu G1 i G2. Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO z 2017 r. wprowadzono dodatkowy podział wysoko zróżnicowanych nowotworów trzustki na trzy stopnie histologicznej dojrzałości, wysoko, średnio i nisko dojrzałe: G1, G2, G3. Kryteria kwalifikacji w proponowanym załączniku dla katalogu chemioterapii odnoszą się do wysoko zróżnicowanego nowotworu bez wskazywania stopni dojrzałości.

Zgodnie z zaleceniami polskimi (PTOK 2013, PTE 2022), europejskimi (ESMO 2020) i amerykańskimi (NCCN 2022) sunitynib jest rekomendowany w zaawansowanym, progresywnym, neuroendokrynnym nowotworze trzustki o wysokim zróżnicowaniu. W wytycznych podkreślono fakt jego udowodnionej skuteczności, a rekomendacje wydano z najwyższym poziomem dowodów i siłą rekomendacji. Dodatkowo w wytycznych PTE 2022, bazujących na aktualnej klasyfikacji zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki WHO z 2017 r., wskazano, że rekomendacja ta dotyczy pacjentów ze stopniem dojrzałości guza G1 i G2 (populacja badania rejestracyjnego). Natomiast u pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym trzustki wysoko zróżnicowanym o niskiej dojrzałości – panNET G3, sunitynib nie jest rekomendowany pomimo obiecujących wyników małego badania II fazy. W rekomendacji NCCN 2022 sunitynib został wymieniony jako zalecana opcja również u pacjentów z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym, nieoperacyjnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, dobrze zróżnicowanym o niskiej dojrzałości (panNET G3), jeśli stwierdzono korzystną biologię guza (m.in. wykazano ekspresję SSTR oraz indeks proliferacyjny (Ki-67) poniżej 55%) (rekomendacja kategorii 2A).

Kryteria kwalifikacji do katalogu chemioterapii są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i zapisami ChPL. Część kryteriów włączenia do programu nie została uwzględniona w ramach tworzenia katalogu. Niemniej zgodnie z opiniami ekspertów, powyższe nie będzie miało wpływu na zmianę wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia sunitynibem. Według dr Emilii Filipczyk-Cisarż: *postępowanie zgodne z ChPL i kryteriami zawartymi w załączniku C.00.a. jest spójne z kryteriami włączenia w Programie Lekowym*. Liczba pacjentów leczonych sunitynibem w ramach PL B.53 wzrosła w roku 2021 względem lat poprzednich, jednakże trudno stwierdzić, czy to tendencja stała, czy też spowodowana sytuacją epidemiologiczną w latach poprzednich.

Ograniczenia przeprowadzonych oszacowań:

- Prognozy populacji na lata 2022-2024 dokonano na podstawie krótkiego okresu zbierania danych (dysponowano danymi za 2014-2021)
- Wzrost wielkości populacji wynikający z proponowanej zmiany oszacowano na podstawie prognozy przy użyciu regresji liniowej. Analitycy nie dysponowali innymi danymi pozwalającymi oszacować wzrost wielkości populacji.
- Roczne dawkowanie sunitynibu określono jako iloczyn średniej rocznej liczby rozliczonych opakowań oraz średniej wielkości opakowania w miligramach.
- Ze względu na zmianę ceny sunitynibu w czasie, koszt substancji przyjęto jako średnią cenę za 1 mg rozliczoną u pacjentów w PL B.3/B.10/B.53 w 2021 roku. Analitycy nie dysponowali informacjami dotyczącymi funkcjonujących instrumentów podziału ryzyka.

10. Źródła

Badania

- Janeway 2009** Janeway K. A, Albritton K. H, Van Den Abbeele A. D, et al., Sunitinib Treatment in Pediatric Patients With Advanced GIST Following Failure of Imatinib, *Pediatr Blood Cancer*, 2009
- Rutkowski 2017** Rutkowski P, Magnan H, Chou A, Benson C, Treatment of gastrointestinal stromal tumours in paediatric and young adult patients with sunitinib: a multicentre case series, *BMC Cancer* (2017)
- Verschuur 2019** Verschuur A. C, Bajčiová V, Mascarenhas L, et al., Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (2019)

Rekomendacje kliniczne

Mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

- ESMO 2022** Casali P. G, Blay J. Y, Abecassis N., et al., Gastrointestinal stromal tumours: ESMOeEURACANeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *European Society for Medical Oncology*, vol 33, issue 1, 2022.
- NCCN 2022** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs), Version 2.2022 — September 1, 2022.
- PTOK 2017** Tłumaczenie pracy: Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach tkanek miękkich u dorosłych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja* 2017, tom 3, nr 5.

Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

- ESMO 2021** Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suárez C, de Velasco G; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1511-1519. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.014. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597799.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer Version 4.2023 — January 18, 2023
- PTOK 2022** Piotr J. Wysocki, Piotr Chłosta, Robert Chrzan, Anna Czech, Katarzyna Gronostaj, Kamil Konopka, Maciej Krzakowski, Jakub Kucharz, Krzysztof Małcki, Mikołaj Przydacz, Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żołątek, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja, *Onkol Prakt Klin Edu* 2021;7(4):201-232

Nowotwór neuroendokryny trzustki

- ESMO 2020** Pavel M. et al., Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2022 — December 21, 2022
- PTOK 2013** Herman K. et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., *Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego*, 2013
- PTE 2022** Kos-Kudła B, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours), *Endokrynologia Polska*, 2022, DOI: 10.5603/EP.a2022.0050

Pozostałe publikacje

- ASCO 2018** American Society of Clinical Oncology, Gastrointestinal Stromal Tumors, *Journal of Clinical Oncology*, Review Article, vol. 36 nr 2, January 10, 2018.

BSH 2017	Judson I, Bulusu R, Seddon B, i in., UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST), Judson et al. Clin Sarcoma Res (2017) 7:6.
ChPL Klertis	Charakterystyka produktu leczniczego Klertis,, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43007/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Suganet,	Charakterystyka produktu leczniczego Suganet, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43378/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Accord,	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Accord, źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunitinib-accord-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Glenmark	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Glenmark, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43162/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Krka	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Krka, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43376/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Pharmascience	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Pharmascience, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43410/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Sandoz	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Sandoz, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39916/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Stada	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Stada, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40916/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Teva	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Teva, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37497/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitinib Zentiva	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitinib Zentiva, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42849/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sunitynib Mylan	Charakterystyka produktu leczniczego Sunitynib Mylan, źródło: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40973/characteristic (dostęp: 09.03.2023 r.)
ChPL Sutent	Charakterystyka produktu leczniczego Sutent, źródło: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136193/anx_136193_pl.pdf (dostęp: 09.03.2023 r.)
Maciejewski 2022	Maciejewski K. et al., Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours – an overview, Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego – przegląd, Medical Studies/Studia Medyczne 2022, DOI: https://doi.org/10.5114/ms.2022.122394
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 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
Rutkowski 2010	Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M, i in., Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 r. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 4, 181–194.

TLI 2022

Opracowanie analityczne dot. leku Qinlock (ripretynib) we wskazaniu: zaawansowany nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), u dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 18, Data ukończenia: 18.02.2022. źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Qinlock_18_2022_BIP.pdf (data dostępu: 09.03.2023 r.)

11. Załączniki

11.1. Załącznik 1

Tabela 44. Technologie medyczne zawierające substancję czynną sunitynib refundowane¹⁴ w ramach programów lekowych B.3, B.10 i B.53

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1079.0 Sunitynib					
Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05995327181592	1627,56	1708,94	1644,30
Klertis, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05995327181608	3255,12	3417,88	3288,60
Klertis, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05995327181615	6510,24	6835,75	6577,20
Suganet, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05907594032972	1512,00	1587,60	1587,60
Suganet, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05907594033023	3024,00	3175,20	3175,20
Suganet, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05907594033078	6048,00	6350,40	6350,40
Sunitin b Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	30 szt. (butelka)	05055565775707	1745,55	1832,83	1761,75
Sunitin b Accord, kaps. twarde, 25 mg	30 szt. (butelka)	05055565775714	3491,10	3665,66	3523,50
Sunitin b Accord, kaps. twarde, 50 mg	30 szt. (butelka)	05055565775721	6982,20	7331,31	7047,00
Sunitin b Glenmark, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991458515	1566,00	1644,30	1644,30
Sunitin b Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991458522	3132,00	3288,60	3288,60
Sunitin b Glenmark, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991458539	6264,00	6577,20	6577,20
Sunitin b Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	30 kaps.	03838989736668	1741,50	1828,58	1761,75
Sunitin b Krka, kapsułki twarde, 25 mg	30 kaps.	03838989736675	3483,00	3657,15	3523,50
Sunitin b Krka, kapsułki twarde, 50 mg	30 kaps.	03838989736682	6966,00	7314,30	7047,00
Sunitin b Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991469580	1629,50	1710,98	1644,30

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 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-zywniowego-na-1-marca-2023-r>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Sunitin b Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991469597	3258,36	3421,28	3288,60
Sunitin b Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991469603	4887,54	5131,92	4932,90
Sunitin b Pharmascience, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991469610	6516,72	6842,56	6577,20
Sunitin b Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	28 kaps.	05907626709261	1629,18	1710,64	1644,30
Sunitin b Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	28 kaps.	05907626709278	3258,36	3421,28	3288,60
Sunitin b Sandoz, kapsułki twarde, 50 mg	28 kaps.	05907626709292	6516,72	6842,56	6577,20
Sunitin b Stada, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991436612	1493,10	1567,76	1567,76
Sunitin b Stada, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991436643	2986,20	3135,51	3135,51
Sunitin b Stada, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991436650	4479,30	4703,27	4703,27
Sunitin b Stada, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991436681	5972,40	6271,02	6271,02
Sunitin b Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991366520	1629,18	1710,64	1644,30
Sunitin b Teva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991366575	3258,36	3421,28	3288,60
Sunitin b Teva, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991366674	6516,72	6842,56	6577,20
Sunitin b Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991455262	1629,18	1710,64	1644,30
Sunitin b Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991455200	3258,36	3421,28	3288,60
Sunitin b Zentiva, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991455330	6516,72	6842,56	6577,20
Sunityn b Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991419301	1566,00	1644,30	1644,30
Sunityn b Mylan, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991419349	3132,00	3288,60	3288,60
Sunityn b Mylan, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991419479	6264,00	6577,20	6577,20
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909990079377	4547,23	4774,59	1644,30
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909990079384	9094,46	9549,18	3288,60
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909990079391	18188,93	19098,38	6577,20

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – rządowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

11.2. Załącznik 2

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: ((((((((((sunitinib[MeSH Terms]) OR (sunitin b[Title/Abstract])) OR (Sunitinib Malate[Title/Abstract])) OR (Sutent[Title/Abstract])) OR (SU 11248[Title/Abstract])) OR (SU011248[Title/Abstract])) OR (SU 011248[Title/Abstract])) OR (SU-011248[Title/Abstract])) OR (SU11248[Title/Abstract])) OR (SU-11248[Title/Abstract]))	7 365
#2	Search: (((((((((((((Gastrointestinal Stromal Tumors[MeSH Terms]) OR (Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract])) OR (Stromal Tumor, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Stromal Tumors, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Tumor, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Tumors, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Neoplasms, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Stromal Neoplasm, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Stromal Neoplasms, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Tumor[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Sarcoma[Title/Abstract]))	11 646
#3	Search: (((((((((((((((((((((((((Infant[MeSH Terms]) OR (Infant[Title/Abstract])) OR (infants[Title/Abstract])) OR (infancy[Title/Abstract])) OR (Child[MeSH Terms]) OR (Child[Title/Abstract])) OR (children[Title/Abstract])) OR (newborn[MeSH Terms]) OR (newborn[Title/Abstract])) OR (newborns[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR (Adolescent[Title/Abstract])) OR (adolescence[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR (Pediatrics[Title/Abstract])) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (paediatric[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR (child, preschool[Title/Abstract])) OR (preschool child[Title/Abstract])) OR (preschool children[Title/Abstract])) OR (teenager[MeSH Terms]) OR (teenager[Title/Abstract])) OR (teens[Title/Abstract])) OR (teen[Title/Abstract])) OR (teenagers[Title/Abstract])) OR (minor[MeSH Terms]) OR (minors[Title/Abstract]))	4 495 041
#4	Search: ((((((((((((((sunitin b[MeSH Terms]) OR (sunitinib[Title/Abstract])) OR (Sunitinib Malate[Title/Abstract])) OR (Sutent[Title/Abstract])) OR (SU 11248[Title/Abstract])) OR (SU011248[Title/Abstract])) OR (SU 011248[Title/Abstract])) OR (SU-011248[Title/Abstract])) OR (SU11248[Title/Abstract])) OR (SU-11248[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((Gastrointestinal Stromal Tumors[MeSH Terms]) OR (Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract])) OR (Stromal Tumor, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Stromal Tumors, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Tumor, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Tumors, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Neoplasms, Gastrointestinal Stromal[Title/Abstract])) OR (Stromal Neoplasm, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Stromal Neoplasms, Gastrointestinal[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Tumor[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Stromal Sarcoma[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((Infant[MeSH Terms]) OR (Infant[Title/Abstract])) OR (infants[Title/Abstract])) OR (infancy[Title/Abstract])) OR (Child[MeSH Terms]) OR (Child[Title/Abstract])) OR (children[Title/Abstract])) OR (newborn[MeSH Terms]) OR (newborn[Title/Abstract])) OR (newborns[Title/Abstract])) OR (Adolescent[MeSH Terms]) OR (Adolescent[Title/Abstract])) OR (adolescence[Title/Abstract])) OR (Pediatrics[MeSH Terms]) OR (Pediatrics[Title/Abstract])) OR (pediatric[Title/Abstract])) OR (paediatric[Title/Abstract])) OR (child, preschool[MeSH Terms]) OR (child, preschool[Title/Abstract])) OR (preschool child[Title/Abstract])) OR (preschool children[Title/Abstract])) OR (teenager[MeSH Terms]) OR (teenager[Title/Abstract])) OR (teens[Title/Abstract])) OR (teen[Title/Abstract])) OR (teenagers[Title/Abstract])) OR (minor[MeSH Terms]) OR (minors[Title/Abstract]))	37