





**Instytut
Arcana**



**Wismodegib (Erivedge®)
w leczeniu zaawansowanego raka
podstawnokomórkowego
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia**



Kraków 2015



Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI WISMODEGIBU (ERIVEDGE®).....	11
4.1. Cel analizy	11
4.2. Metodyka i założenia	11
4.2.1. Populacja	12
4.2.2. Perspektywa	12
4.2.3. Horyzont czasowy	12
4.2.4. Źródła danych	13
4.2.5. Porównywane scenariusze.....	13
4.2.6. Forma przedstawienia wyników.....	15
4.2.7. Dyskontowanie	15
4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
4.2.9. Współczynnik <i>compliance</i>	16
4.3. Oszacowanie populacji	17
4.3.1. Populacja docelowa	18
4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie	25
4.4. Udziały w rynku	25
4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”	25
4.4.2. Scenariusz „nowy”	27
4.5. Koszty	34
4.5.1. Koszty wismodegibu	34
4.5.2. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym (scenariusz „nowy”).....	37
4.5.3. Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.....	38
4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka.....	42
4.7. Zużycie zasobów	44
4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	44
4.8.1. Stan aktualny.....	45
4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS	45
4.8.3. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS	47
4.8.4. Analiza scenariuszy skrajnych	49
4.8.4.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych	50
4.8.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	51
4.8.4.1. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS	54
4.9. Analiza racjonalizacyjna	57

4.10. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	57
4.11. Aspekty społeczne i etyczne	58
4.12. Wyniki i wnioski końcowe	61
4.12.1. Wyniki analizy wpływu na budżet	61
4.12.2. Wniosek końcowy	63
5. ZAŁĄCZNIKI	65
5.1. Opis wnioskowanego programu lekowego	65
6. SPIS TABEL	68
7. SPIS WYKRESÓW	70
8. SPIS RYSUNKÓW	71
9. PIŚMIENNICTWO	72

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Raport powstał przy współpracy z następującymi ośrodkami leczniczymi, w których zostało przeprowadzone badanie ankietowe [18]:

Imię i nazwisko ankietera	Ośrodek badawczy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 18 maja 2015 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

BCC	rak podstawnocomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>)
dmBCC	objawowy rak podstawnocomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>) z przerzutami odległymi (ang. <i>distant metastases</i>)
laBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMSC	nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancers</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z refundacją wismodegibu (Erivedge®, opakowanie zawierające kapsułki twarde w dawce 150 mg) w ramach wnioskowanego programu lekowego „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)”. Wnioskowany program obejmuje wąską grupę chorych na miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego lub objawowego raka podstawnokomórkowego

z przerzutami odległymi, u których możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii zostały wyczerpane lub metody te są przeciwwskazane. W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację analizy zdefiniowano zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, tj. jako dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka podstawno-komórkowego (laBCC – *locally-advanced basal cell carcinoma*) lub objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC – BCC, *distant metastases*), niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz progresja po radioterapii lub radioterapia przeciwwskazana).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2016-2019), zakładającego brak refundacji wismodegibu (produktu leczniczego Erivedge®) stosowanego

w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym w ramach programu lekowego. W grupie chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obecnie stosuje się jedynie leczenie paliatywne, obejmujące zastosowanie opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

- scenariusza „nowego” (lata 2016-2019), w którym wismodegib (od stycznia 2016 r.) uzyskuje refundację w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *MS Excel®* (plik *BIA_Erivedge.xlsm*).

Kalkulacji populacji docelowej wykonano na podstawie aktualnego, dużego badania epidemiologicznego oceniającego zapadalność i rozpowszechnienie miejscowo zaawansowanych i przerzutowych nieczerniakowych raków skóry: *Dacosta Byfield 2013* oraz w oparciu o opinię ekspertów medycznych.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Liczebność populacji docelowej

Biorąc pod uwagę stopniową dynamikę kwalifikacji chorych do programu lekowego, oszacowano, że w kolejnych czterech latach terapią wismodegibem w ramach wnioskowanego programu lekowego zostanie objętych 55 w 2016 r., 69 w 2017 r., 33 w 2018 r. oraz 34 w 2019 r. Należy zaznaczyć, że w ciągu pierwszych dwóch lat programem zostaną objęci chorzy, dla których do tej pory nie było aktywnej formy leczenia. Natomiast począwszy od trzeciego roku refundacji liczba chorych kwalifikowanych do terapii wismodegibem ulegnie stabilizacji, ponieważ do programu włączani będą jedynie nowozdiagnozowani pacjenci.

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wydatki NFZ związane z realizacją scenariusza „istniejącego” wynoszą 39,54 tys. PLN, 40,87 tys. PLN, 42,58 tys. PLN oraz 44,26 tys. PLN w latach 2016-2019. Natomiast koszty związane z realizacją scenariusza „nowego”, tj. wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erivedge® w ramach wnioskowanego programu lekowego przy uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka kształtują się na poziomie [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. oraz [redacted] w 2019 r.

W wariantcie zakładającym wdrożenie w okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej instrumentu

dzielenia ryzyka proponowanego przez Wnioskodawcę, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. oraz [redacted] w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wydatki NFZ związane z realizacją scenariusza „istniejącego” wynoszą 39,54 tys. PLN, 40,87 tys. PLN, 42,58 tys. PLN oraz 44,26 tys. PLN w latach 2016-2019. Natomiast koszty związane z realizacją scenariusza „nowego”, tj. wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erivedge® w ramach wnioskowanego programu lekowego kształtują się na poziomie [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. oraz [redacted] w 2019 r.

W przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia uległyby zwiększeniu o [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. oraz [redacted] w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)” pozwoli na objęcie opieką grupę chorych na zaawansowaną chorobę, związaną nie tylko ze złym rokowaniem ale również, z powodu specyfiki obrazu klinicznego (rany, owrzodzenia i deformacje występujące często w obrębie głowy i szyi) niosącą dodatkowe cierpienie spowodowane społeczną izolacją. Wismodegib będzie stosowany jako ostatnia linia leczenia, tj. u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod uznawanych za standard terapii – leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Wismodegib jest pierwszą terapią zarejestrowaną w tym wskazaniu. Obecnie polscy chorzy mogą liczyć jedynie na leczenie o charakterze wspomagającym a w wybranych przypadkach podejmuje się próby stosowania terapii o niewykazanej w tej grupie chorych skuteczności i bezpieczeństwie, np. chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz terapii fotodynamicznej, czy też leczenia miejscowego (które zgodnie z warunkami rejestracji i rekomendacjami klinicznymi nie powinny być stosowane w BCC wysokiego ryzyka). Perspektywne badania kliniczne wykazały, że zastosowanie wismodegibu pozwala uzyskać długotrwałą remisję choroby, przy

akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Refundacja wnioskowanego leku pozwoliłaby zatem na wypełnienie istotnej luki terapeutycznej (*unmet need*). Istotny jest również fakt, że efektywność kliniczna wismodegibu została już uznana przez europejskie i amerykańskie gremia naukowe (ESMO i NCCN), które rekomendują stosowanie tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Erivedge® w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami budżetu Narodowego

Funduszu Zdrowia, ponieważ nie jest obecnie dostępna ani refundowana w docelowej populacji chorych z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym.

Należy podkreślić jednak, że proponowany przez Wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka pozwala na obniżenie kosztów związanych z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Erivedge® o █████ w okresie obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji (lata 2016-2017) oraz o █████ w okresie obowiązywania drugiej decyzji o refundacji w porównaniu do wyników bez uwzględnienia RSS.

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI WISMODEGIBU (ERIVEDGE®)

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji wismodegibu (Erivedge®, opakowania zawierającego kapsułki twarde w dawce 150 mg) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem:

- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (laBCC – ang. *locally advanced basal cell carcinoma*),
- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC – ang. *metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis*)

niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana). W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego.

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne refundacji produktu leczniczego Erivedge® (wismodegib).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Erivedge®, w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym lub objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi, w ramach wnioskowanego programu lekowego (lata 2016-2019). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel* (plik *BIA_Erivedge.xlsm*).

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [19] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [1] (zwanymi dalej Wytycznymi HTA). Metodykę wyznaczania grup limitowych oraz kategorii odpłatności i dopłat pacjenta przeprowadzono zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20] (nazywaną dalej Ustawą o refundacji).

4.2.1. Populacja

Populację docelową, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C 44)” (zobacz załącznik 5.1, str. 65), analizy stanowią dorośli pacjenci, u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego,
- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi

niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana).

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 4.3.

4.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji wismodegibu (produktu Erivedge®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń w ramach programów lekowych (bezpłatnie dla pacjenta, program w 100% finansowany przez płatnika publicznego).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [19] oraz Wytycznymi HTA [1].

4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji wismodegibu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym przeprowadzono dla lat 2016-2019 przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 roku.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego obejmuje, zgodnie z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (ustabilizowanie się liczby chorych kwalifikowanych do programu lekowego, począwszy od trzeciego roku refundacji (szczegóły zobacz rozdz. 4.3.1, str. 18 oraz rozdz. 4.4.2, str. 27)) i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez Ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. [1, 19, 20]

4.2.4. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oraz aktualne udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia oszacowano na podstawie opinii ekspertów medycznych [14, 15, 16] z 3 ośrodków zajmujących się leczeniem chorych z rakiem podstawnokomórkowym.

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie danych o rocznej liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem wismodegibu. Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 4.7.

Prognozowaną wielkość udziałów po wprowadzeniu programu z zastosowaniem wismodegibu w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dotyczących dynamiki wejścia na rynek po rozpoczęciu refundacji produktu leczniczego Erivedge®, w postaci liczby pacjentów włączanych do leczenia z zastosowaniem wismodegibu w Niemczech, Francji oraz Wielkiej Brytanii [6]. W związku z prognostycznym charakterem danych, wielkość udziałów w rynku wismodegibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego BCC może być obciążona niepewnością.

Dane, które posłużyły do wyznaczenia kosztów zostały zaczerpnięte z najlepszych dostępnych źródeł (taryfikatory opłat Narodowego Funduszu Zdrowia [23-34] i Informator o umowach zawierający dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [8], taryfikator opłat Ministerstwa Zdrowia [12]).

Oszacowania cen uwzględnionych leków obecnie refundowanych w rozważanym horyzoncie czasowym przeprowadzono zgodnie z marzami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [20]. Cenę zbytu netto produktu leczniczego Erivedge® 150 mg uzyskano od wnioskodawcy - *Roche Polska Sp. z o.o.*

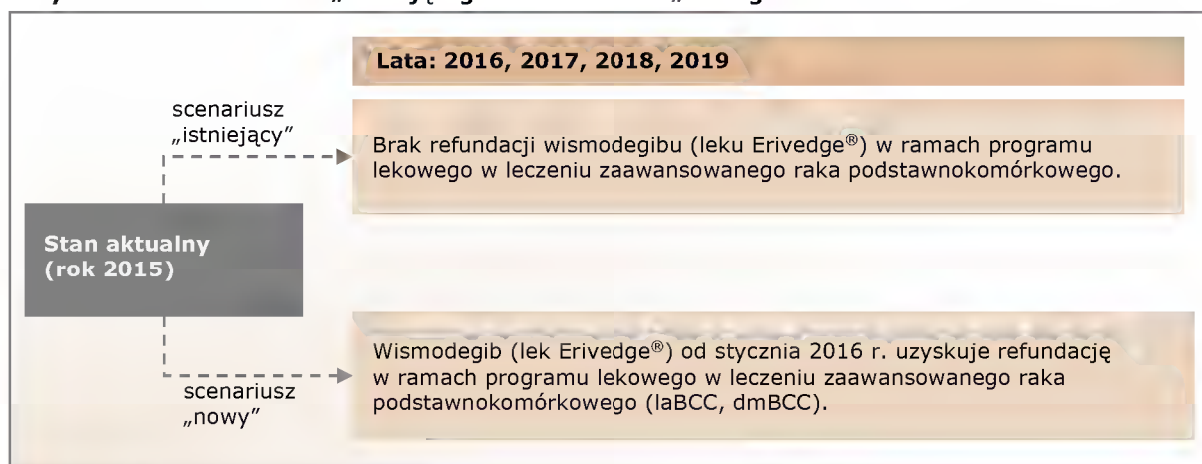
4.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2016-2019), zakładającego brak refundacji wismodegibu (produktu leczniczego Erivedge®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2019), w którym wismodegib (od stycznia 2016 r.) uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (IaBCC, dmBCC).

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.

Rysunek 1
Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Scenariusz „istniejący”: Wnioskowany program lekowy będzie obejmował chorych, u których standardowe metody leczenia BCC, jak chirurgia (radikalna) i radioterapia nie mają zastosowania – ze względu na wyjściową nieoperacyjność zmiany lub indywidualne przeciwwskazania do zastosowania wspomnianych metod. Ze względu na rzadkość występowania przypadków BCC spełniających opisane kryteria, oraz ich dużą różnorodność, jak również brak metod leczenia o udowodnionej skuteczności, standard postępowania w tej grupie chorych nie istnieje.

W związku z powyższym we wskazaniach określonych zapisami wnioskowanego programu zdrowotnego, tj. w leczeniu objawowego BCC z przerzutami do narządów odległych lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli nowotwór jest nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i radioterapii lub nastąpiła progresja po radioterapii obecnie stosuje się zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmujące zastosowanie (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach) zróżnicowanych interwencji bez założenia wyleczenia, w tym leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Tabela 1
Częstość stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii

Schemat leczenia	dmBCC	laBCC
Leczenie przeciwbólowe	■	■
Opieka psychologiczna	■	■
Terapia fotodynamiczna	■	■
Terapia miejscowa	■	■
Chemioterapia - cisplatyna	■	■
Leczenie rany	■	■

Produkt Erivedge® nie jest obecnie refundowany przez NFZ. Tylko jeden z ekspertów wskazał wismodegib jako opcję terapeutyczną w III rzucie choroby stosowaną u pacjentów z BCC miejscowo zaawansowanym z przeciwwskazaniem do chirurgii i radioterapii [18].

Scenariusz „nowy”: produkt leczniczy Erivedge® dostępny w ramach programu lekowego od stycznia 2016 r. Realizowane w ramach programu lekowego świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje zastosowanie wismodegibu w ramach leczenia chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (zobacz załącznik 5.1, str. 65). Ponieważ wismodegib nie jest obecnie finansowany w ramach programów lekowych, wprowadzenie refundacji w ramach „Leków dostępnych w ramach programu” będzie się wiązało z utworzeniem nowej grupy limitowej.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w scenariuszach przedstawiono w rozdziale 4.4, 4.5 oraz 4.7.

4.2.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano bezwzględny (wyrażony w wartościach monetarnych) wpływ na roczne koszty płatnika publicznego (NFZ) wynikający z wprowadzenia wismodegibu w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym (niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii) oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi (niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii), u których można zastosować wismodegib w ramach programu lekowego, w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z Wytycznymi HTA przedstawiono (dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego) również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów w populacji docelowej leczonych w ramach rozważanych terapii (zindywidualizowane leczenie paliatywne, wismodegib). Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Dodatkowo w załączonym do niniejszej analizy pliku *BIA_Erivedge.xlsx* zamieszczono wyniki w podziale na populacje dmBCC oraz laBCC.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w scenariuszu minimalnym i maksymalnym opisano w rozdziale 4.8.4.1.

Wyniki analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono również z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Opis instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zamieszczono w rozdziale 4.6.

4.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie substancja czynna wismodegib nie jest finansowana ze środków publicznych. Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 2
Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Erivedge®

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	Erivedge®, kapsułki twarde, 150 mg, 28 kaps.: [REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	zobacz rozdział 4.6

*zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji [20] leki stosowane w ramach programu lekowego wydawane są świadczeniobiorcom bezpłatnie;

Z uwagi na fakt, iż wismodegib nie jest obecnie finansowany w ramach programów lekowych, wprowadzenie refundacji preparatu Erivedge® jako „Leku dostępnego w ramach programu” będzie się wiązało z utworzeniem nowej grupy limitowej. Ponadto wg obowiązującego Obwieszczenia MZ [12] w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych żadna z obecnie refundowanych substancji czynnych nie jest finansowana we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (miejscowo zaawansowanego bądź z przerzutami odległymi). Z uwagi na powyższe pomimo tego, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej nie ma konieczności wskazania dowodów naukowych spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji [20] (art. 6 ust. 5 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach). Utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erivedge® jest konieczne z uwagi na brak grupy limitowej, w ramach której mogłaby odbywać się refundacja wismodegibu.

4.2.9. Współczynnik *compliance*

W analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* na poziomie 94,04% dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC i 96,25% dla pacjentów z objawowym BCC z przerzutami odległymi, co jest zgodne z średnią intensywnością dawkowania preparatu Erivedge zaczerpniętą z badania ERIVANCE [2]. Przy czym wskaźnik *compliance* uwzględniony został w modelu ekonomicznym, z którego zaczerpnięto do niniejszej analizy koszty związane m.in. z finansowaniem produktu leczniczego Erivedge®.

4.3. Oszacowanie populacji

Obecnie stosowana klasyfikacja ICD-10 nie uwzględnia oddzielnej kategorii dla raka podstawnokomórkowego. Literatura naukowa i wszystkie rejestry nowotworowe łączą szereg oddzielnych jednostek chorobowych, z wyłączeniem czerniaka złośliwego skóry, w kategorię inne złośliwe nowotwory skóry, wspólnie sklasyfikowane pod kategorią ICD-10: C44 - *Inne nowotwory złośliwe skóry*. Kategoria ta obejmuje raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego i typy mieszane. Kategoria ta określana jest również mianem „nieczerniakowych nowotworów skóry” (ang. *non-melanoma skin cancer* - NMSC).

Rak podstawnokomórkowy oraz rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy; ang. *squamous cell carcinoma* - SCC) stanowią ponad 95% wszystkich przypadków raka skóry. Dane literaturowe wskazują, iż rak podstawnokomórkowy jest najczęściej diagnozowanym rakiem skóry, szacuje się, iż odsetek BCC wśród całej grupy raków skóry stanowi 70-80% [5, 17]. Polskie badanie epidemiologiczne wskazuje na nieznacznie wyższy odsetek BCC: 89,1% [22].

Nieczerniakowe nowotwory skóry są najczęściej występującym typem nowotworów skóry wśród rasy kaukaskiej. NMSC zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania w Polsce. Dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów utrzymują, iż w 2012 roku w Polsce liczba nowych przypadków NMSC wynosiła łącznie 12 608 [10]. Odsetek potwierdzonych przypadków NMSC wynosi odpowiednio 89% dla kobiet oraz 90% dla mężczyzn [10]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi odpowiednio 18,8/100 000 dla mężczyzn i 15,1/100 000 dla kobiet. Liczba zgonów z powodu nieczerniakowych nowotworów skóry w 2012 roku wyniosła łącznie 312 przypadków. Standaryzowany współczynnik umieralności jest wyższy dla mężczyzn i wynosi 0,6/100 000, podczas gdy dla kobiet 0,2/100 000 [10]. Rejestry nowotworowe nie prowadzą ewidencji łącznej liczby chorych na BCC, dlatego też trudno określić chorobowość tj. łączną liczbę pacjentów z nowotworami złośliwymi skóry w Polsce. [10]

Tabela 3.
Zapadalność i umieralność na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) w 2012 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [10]

Płeć	Liczba przypadków	Współczynnik standaryzowany
Zapadalność		
Kobiety	6 719	15,1/100 000
Mężczyźni	5 889	18,8/100 000
Umieralność		
Kobiety	128	0,2/100 000
Mężczyźni	184	0,6/100 000

Zgodnie z danymi literaturowymi dotyczącymi zapadalności na BCC, na świecie odnotowuje się stały wzrost przypadków BCC, zwłaszcza w grupie czterdziestolatków [17, 4].

4.3.1. Populacja docelowa

Produkt leczniczy Erivedge® w postaci kapsułek twardych w dawce 150 mg zawierający wismodegib (zgodnie z zapisami programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 65)) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (IaBCC – ang. *locally advanced basal cell carcinoma*),
- objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC – ang. *metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis*)

niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana).

Do programu lekowego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry przy wykorzystaniu substancji czynnej wismodegib, zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się chorzy spełniający m.in. następujące kryteria (zobacz załącznik 5.1, str. 65):

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego lub objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami do narządów odległych; u pacjentów, gdzie:
 - nowotwór musi być uznany za nieoperacyjny bądź muszą występować przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego
 - nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji
 - przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym
 - inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej; bądź konieczność amputacji kończyny)
 - nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana
 - w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnocomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnocomórkowego
- 2) stan sprawności 0-2 wg ECOG
- 3) wykluczenie współistnienia innych nowotworów złośliwych tzn. stanu po leczeniu lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym (niezależnie od odpowiedzi na leczenie) albo nieuzyskanie całkowitej remisji po leczeniu o założeniu radykalnym
- 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi

5) kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą spełniać wymogi antykoncepcji zawarte w Programie zapobiegania ciąży Erivedge.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Nie odnaleziono badań epidemiologicznych opisujących zapadalność lub chorobowość na zaawansowanego BCC, z uwzględnieniem raka miejscowo zaawansowanego. Zidentyfikowano natomiast jedno aktualne, duże badanie epidemiologiczne oceniające zapadalność i rozpowszechnienie miejscowo zaawansowanych i przerzutowych nieczerniakowych raków skóry: *Dacosta Byfield 2013* [5]. Ponieważ, jak opisano wyżej, zdecydowaną większość (70-80%) przypadków NMSC stanowi BCC, można przyjąć, że wskaźniki oszacowane dla zaawansowanych NMSC pozwalają z akceptowalnym przybliżeniem określić częstość występowania zaawansowanego BCC.

Badanie *Dacosta Byfield 2013* [5] przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, poprzez analizę danych zawartych w rejestrze osób ubezpieczonych *Optum Research Database* z rocznego okresu: od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2010 roku. Analizą objęto łącznie dane 6 610 256 osób, wśród których zidentyfikowano 68 782 osoby z rozpoznaniem NMSC. Na podstawie kodów ICD-9-CM dokonano dalszej selekcji przypadków NMSC do trzech kohort: NMSC z przerzutami (N=43), miejscowo zaawansowany NMSC (N=628) oraz „inne”, w ramach których wyodrębniono liczbę przypadków ogółem (*prevalent cases*) oraz liczbę nowych przypadków (*incident cases*). Oszacowane na podstawie zgromadzonych danych wskaźniki rozpowszechnienia i chorobowości zaawansowanych NMSC, w populacji ogólnej oraz poszczególnych grupach wiekowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4
Zapadalność i rozpowszechnienie zaawansowanych NMSC w 2010 r. wg *Dacosta Byfield 2013* [5]

Kategoria		NMSC z przerzutami		Miejscowo zaawansowane NMSC	
		Zapadalność /100 000* (95% CI)	Rozpowszechnienie /100 000* (95% CI)	Zapadalność /100 000* (95% CI)	Rozpowszechnienie /100 000* (95% CI)
Wiek [lata]	0-17	-	-	0,02 (0,00; 0,09)	0,02 (0,00; 0,09)
	18-24	-	-	0,02 (0,00; 0,12)	0,02 (0,00; 0,12)
	25-34	-	-	-	-
	35-44	-	-	0,18 (0,10; 0,12)	0,21 (0,12; 0,34)
	45-54	0,01 (0,00; 0,07)	0,01 (0,00; 0,07)	0,41 (0,28; 0,58)	0,61 (0,45; 0,80)
	55-64	0,08 (0,03; 0,17)	0,21 (0,12; 0,34)	0,80 (0,61; 1,03)	1,24 (1,00; 1,52)
	65-74	0,05 (0,01; 0,14)	0,13 (0,06; 0,26)	1,41 (1,13; 1,75)	2,30 (1,92; 2,68)
	75+	0,10 (0,04; 0,21)	0,29 (0,17; 0,46)	3,09 (2,65; 3,52)	5,27 (4,69; 5,84)
Liczba przypadków na 100 000 osób		0,238	0,645	5,926	9,665

*wskaźnik standaryzowany wiekiem na 100 tys. osób, wg struktury populacji USA w 2010 r.

Ze względu na wielkość badanej populacji (6,6 mln osób), aktualność (dane z 2010 roku) i wysoką precyzję (rozkład w grupach wiekowych) oszacowań oraz estymację w tej samej próbie wskaźników epidemiologicznych dla obu poszukiwanych stadiów raka, tj. miejscowo zaawansowanego i przerzutowego (co umożliwia właściwą ocenę proporcji tych stadiów w łącznej grupie zaawansowanych NMSC), badanie *Dacosta Byfield 2013* [5] stanowi najlepsze dostępne źródło wskaźnika chorobowości.

W celu oszacowania wielkości populacji z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym w Polsce dla stanu aktualnego oraz w kolejnych latach horyzontu czasowego wykorzystano liczbę osób dorosłych w podziale na grupy wiekowe na podstawie prognozy Głównego Urzędu Statystycznego dotyczącej liczby ludności w Polsce w latach 2014-2019 [7] (zobacz poniższa tabela).

Tabela 5
Liczba ludności w Polsce w podziale na grupy wiekowe [7]

Grupa wiekowa	2014	2015	2016	2017	2018	2019
18-24	3 383 522	3 244 824	3 102 562	2 979 755	2 872 721	2 774 871
25-34	6 184 442	6 084 129	5 983 595	5 825 668	5 628 803	5 433 235
35-44	5 699 930	5 835 857	5 945 377	6 062 617	6 181 381	6 258 938
45-54	4 809 881	4 742 672	4 721 491	4 740 681	4 785 559	4 863 468
55-64	5 588 257	5 564 553	5 491 031	5 393 010	5 284 697	5 165 745
65-74	3 198 016	3 373 435	3 579 433	3 805 266	4 031 081	4 249 459
75+	2 667 116	2 697 223	2 711 966	2 708 229	2 706 103	2 708 564

Oszacowanie łącznej rocznej liczby chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi w danym roku kalendarzowym dla stanu aktualnego (rok 2015) oraz pierwszego roku wprowadzenia refundacji wismodegibu (2016 r.) szacowano jako sumę uwzględniającą chorobowość wśród liczby ludności z roku wcześniejszego oraz zapadalność w danym roku. Natomiast dla kolejnych trzech lat począwszy od roku 2017, tj. roku drugiego po wprowadzeniu refundacji preparatu Erivedge® w ramach programu lekowego, wielkość populacji docelowej skalkulowano wyłącznie na podstawie informacji o wielkości zapadalności na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (laBCC, mBCC). Podejście takie ma na celu przedstawienie skumulowanej liczby chorych, którzy potencjalnie kwalifikować się będą do terapii wismodegibem w pierwszym roku po wprowadzeniu jego refundacji w ramach programu lekowego, dla których do tej pory nie było skutecznej metody leczenia, a jedyną formą postępowania było leczenie paliatywne. Natomiast w kolejnych latach po wprowadzeniu refundacji, począwszy od roku 2017 liczbę chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego stanowić będą chorzy z noworozpoznaną postacią miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oraz objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami, dlatego w kalkulacjach posłużono się jedynie danymi dotyczącymi zapadalności na laBCC oraz mBCC. Powyższe podejście ma poparcie w opinii eksperta, że po początkowej kumulacji pacjentów w programie lekowym do programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego włączani będą jedynie nowozdiagnozowani pacjenci.

Poniższa tabela (Tabela 6) zestawia oszacowanie w wyżej opisany sposób łącznej liczby chorych z NMSC z przerzutami oraz miejscowo zaawansowanego NMSC w oparciu o wskaźniki chorobowości i zapadalności z badania *Dacosta Byfield 2013* [5] (Tabela 4) oraz prognozę liczby ludności w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych [7] (Tabela 5).

Tabela 6
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym nieczerniakowym nowotworem skóry oraz przerzutowym nieczerniakowym nowotworem skóry w Polsce

Rok	NMSC z przerzutami	Miejscowo zaawansowane NMSC	Łącznie
2015 (stan aktualny)	33	531	565
2016	34	539	573
2017	9	211	221
2018	9	214	223
2019	9	217	226

W celu wyznaczenia liczby osób z zaawansowaną postacią raka podstawnokomórkowego posłużono się polskim badaniem epidemiologicznym wskazującym, że odsetek BCC wśród NMSC wynosi 89,1% [22]. Poniższej tabeli zestawiono liczbę chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami w Polsce w latach 2015-2019.

Tabela 7
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym BCC oraz BCC z przerzutami w Polsce

Rok	mBCC	laBCC	Łącznie
2015 (stan aktualny)	30	473	503
2016	30	481	511
2017	8	188	197
2018	8	191	199
2019	8	193	202

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego subpopulacja z mBCC ograniczona jest do grupy chorych z przerzutami do narządów odległych. Oszacowanie odsetka pacjentów z przerzutami do narządów odległych w populacji chorych z mBCC, kwalifikowanych do leczenia wismodegibem dokonano w oparciu o odsetek chorych z przerzutami do narządów odległych spośród wszystkich chorych z przerzutami (mBCC) kwalifikowanych do badania *ERIVANCE* [2, 11]. Należy podkreślić, że badanie *ERIVANCE* [2] stanowi najlepsze źródło danych określające częstość występowania przerzutów odległych wśród ogółu chorych z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym (mBCC), bo określone zostało dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wismodegibu [2]. W przypadku chorych z dmBCC nie zastosowano zawężenia populacji do osób niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii z uwagi na brak takich danych. Jednak można uznać, że tak zaawansowana postać nowotworu nie będzie kwalifikować się do standardowych form leczenia.

Populacja pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem postawnokomórkowym ograniczona jest natomiast do osób niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana). Z uwagi na brak danych literaturowych o częstości występowania wyżej opisanego przeciwwskazania do zastosowania zarówno leczenia chirurgicznego jak i radioterapii, posłużono się opinią ekspertów medycznych dotyczącą odsetka pacjentów z laBCC, w populacji chorych z BCC oraz odsetka pacjentów z laBCC niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii, w populacji chorych z BCC i na tej podstawie oszacowano odsetek chorych z laBCC niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii wśród łącznej liczby chorych z laBCC. Odpowiedzi jednego z ekspertów [16] znacząco odbiegały od odpowiedzi dwóch pozostałych ankietowanych specjalistów (wartości od 6-100-krotnie wyższe niż odpowiedzi pozostałych ekspertów). Z tego względu w analizie podstawowej określając wartość tego parametru uwzględniono wyłącznie opinie pozostałych dwóch ekspertów [14, 15].

Ponadto założono, że nie wszyscy chorzy ze względu na indywidualną charakterystykę będą mogli przyjmować wismodegib (patrz kryteria kwalifikacji do programu lekowego), dlatego populację ograniczono do osób potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wismodegibem określoną w oparciu o opinie ekspertów medycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości parametrów stanowiących podstawę do oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do programu lekowego we wnioskowanym programie, wraz ze źródłami tych wartości.

Tabela 8
Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wismodegibem w ramach programu lekowego

Parametr	Wartość	Źródło danych
mBCC		
Odsetek pacjentów z przerzutami do narządów odległych w populacji chorych z mBCC, kwalifikowanych do leczenia wismodegibem	87,9%	Badanie kliniczne <i>ERIVANCE</i> : 29 chorych z przerzutami do narządów odległych na 33 z mBCC włączonych do badania [2, 11]
Odsetek pacjentów z mBCC potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wismodegibem	█	████████████████████
	█	████████████████████
	█	████████████████████
laBCC		
Odsetek pacjentów z laBCC, w populacji chorych z BCC	█	████████████████████
	█	████████████████████
	█	████████████████████
	█	████████████████████
	█	████████████████████

Parametr	Wartość	Źródło danych
Odsetek pacjentów z IaBCC niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii, w populacji chorych z BCC	■	■
	■	■
Odsetek pacjentów z IaBCC potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wismodegibem	■	■
	■	■
	■	■

Wykorzystując powyższe dane (Tabela 8) oraz informacje o liczbie chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (IaBCC) oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC) w Polsce (Tabela 7) oszacowano liczebność populacji spełniającej kryteria kwalifikującej do programu lekowego z udziałem wismodegibu w kolejnych latach horyzontu czasowego (lata 2016-2019) oraz w stanie aktualnym (rok 2015). Liczby chorych przedstawiono w postaci zaokrąglonej do wartości całkowitych, natomiast w kalkulatorze (*BIA_Erivedge.xlsm*) oszacowania przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

Tabela 9
Oszacowanie populacji docelowej (dmBCC, laBCC)

Parametr	Rok				Źródło danych	
	2015 (stan aktualny)	2016	2017	2018		2019
Objawowy rak podstawnokomórkowy z przerzutami odległymi niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego bądź radioterapii (dmBCC)						
Łączna liczba chorych z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC)	30	30	8	8	8	Tabela 7
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi			87,9%			ERIVANCE [2], Lewis 2012 [11]
Odsetek pacjentów z objawowym BCC postać przerzutowa potencjalnie kwalifikujący się do leczenia z użyciem wismodegibu						
Łączna liczba chorych z mBCC spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Erivedge®	24	25	7	7	7	-
Miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego bądź radioterapii (laBCC)						
Łączna liczba chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC)	473	481	188	191	193	Tabela 7
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii wśród chorych z laBCC						
Odsetek pacjentów z BCC postać miejscowo zaawansowana potencjalnie kwalifikująca się do leczenia wismodegibem						
Łączna liczba chorych z laBCC spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Erivedge®	66	67	26	27	27	-
Łączna liczba chorych spełniających kryteria kwalifikacji się do terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Erivedge® w ramach programu lekowego	90	91	33	33	34	-

4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Erivedge® [3]). W oszacowaniu populacji z mBCC oraz IaBCC przyjęto wartości z Tabela 7, dodatkowo w kalkulacji osób z IaBCC niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii przyjęto odsetek [redacted] (zobacz Tabela 9). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Erivedge.xlsm*, arkusz *Populacja*);
- b) docelowej, wskazanej we wniosku (tj. liczba pacjentów z objawową BCC z przerzutami odległymi oraz postacią lokalnie zaawansowaną niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, u których można zastosować wismodegib);
- c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – Zgodnie z wynikami ankiety (dane z kart pacjentów) [18] wismodegib jest obecnie stosowany u 1 pacjenta z IaBCC oraz u 1 pacjenta z mBCC. Lek nie jest finansowany obecnie z budżetu NFZ.

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach [19] przedstawiono również roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją (szczegóły oszacowania znajdują się w rozdziale 4.4.2).

Tabela 10
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Roczna liczba pacjentów				
	Rok 2015 – stan aktualny	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	103	104	37	38	38
Populacja docelowa wskazana we wniosku	90	91	33	33	34
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2	-	-	-	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz „nowy”)	-	45	68	45	34

4.4. Udziały w rynku

4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Bieżące udziały w rynku terapii aktualnie stosowanych i finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej oszacowano na podstawie udziałów określonych przez

ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [14-16]. Należy mieć na uwadze, że opinie ekspertów mogą cechować się pewną dozą niepewności ze względu na bardzo zindywidualizowane podejście poszczególnych ośrodków do leczenia chorych z zaawansowanym BCC.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu IaBCC oraz dmBCC, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii w stanie aktualnym oraz w scenariuszu „istniejącym”. Przyjęto przy tym utrzymanie się udziału poszczególnych składowych zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (stanowiącego aktualnie jedyne postępowanie medyczne u ww. chorych) w całym rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Należy mieć na uwadze, że zindywidualizowane leczenie paliatywne, obejmuje stosowanie zróżnicowanych interwencji (w tym procedur i leków uwzględnionych w ramach leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny) w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach, przez co udziały poszczególnych opcji medycznych sumują się do wartości przekraczającej 100%.

Tabela 11
Udziały uwzględnionych schematów – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Schemat leczenia	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”			
	2015	2016	2017	2018	2019
dmBCC					
Produkt leczniczy Erivedge®	0%	0%	0%	0%	0%
Zindywidualizowane leczenie paliatywne:	100%	100%	100%	100%	100%
Leczenie przeciwbólowe	█	█	█	█	█
Opieka psychologiczna	█	█	█	█	█
Terapia fotodynamiczna	█	█	█	█	█
Terapia miejscowa	█	█	█	█	█
Chemioterapia - cisplatyna	█	█	█	█	█
Leczenie rany	█	█	█	█	█
IaBCC					
Produkt leczniczy Erivedge®	0%	0%	0%	0%	0%
Zindywidualizowane leczenie paliatywne:	100%	100%	100%	100%	100%
Leczenie przeciwbólowe	█	█	█	█	█
Opieka psychologiczna	█	█	█	█	█
Terapia fotodynamiczna	█	█	█	█	█
Terapia miejscowa	█	█	█	█	█
Chemioterapia - cisplatyna	█	█	█	█	█
Leczenie rany	█	█	█	█	█

4.4.2. Scenariusz „nowy”

Założono, że w scenariuszu „nowym” (wprowadzenie finansowania ze środków publicznych wismodegibu w ramach programu lekowego) wszyscy pacjenci z populacji docelowej zostaną objęci terapią wismodegibem. Uwzględniono przy tym dynamikę kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. Prognozowaną wielkość populacji comiesięcznie włączanej do programu z udziałem wismodegibu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych obrazujących dynamikę wejścia na rynek produktu leczniczego Erivedge® [6]. Z dostarczonych od Wnioskodawcy materiałów [6] do kalkulacji dynamiki kwalifikacji do programu wykorzystano dane w postaci liczby pacjentów włączanych do leczenia z zastosowaniem wismodegibu. Przy wyborze krajów, które stanowić będą podstawę oszacowań dynamiki kwalifikacji do programu kierowano się następującymi kryteriami:

- kraj europejski;
- zbliżona szerokość geograficzna, co wiąże się z podobną ekspozycją na promieniowanie UV, która pełni istotną rolę w rozwoju raka podstawnokomórkowego; oraz
- odpowiednio długi okres obecności na rynku produktu Erivedge® (co najmniej 12 miesięcy).

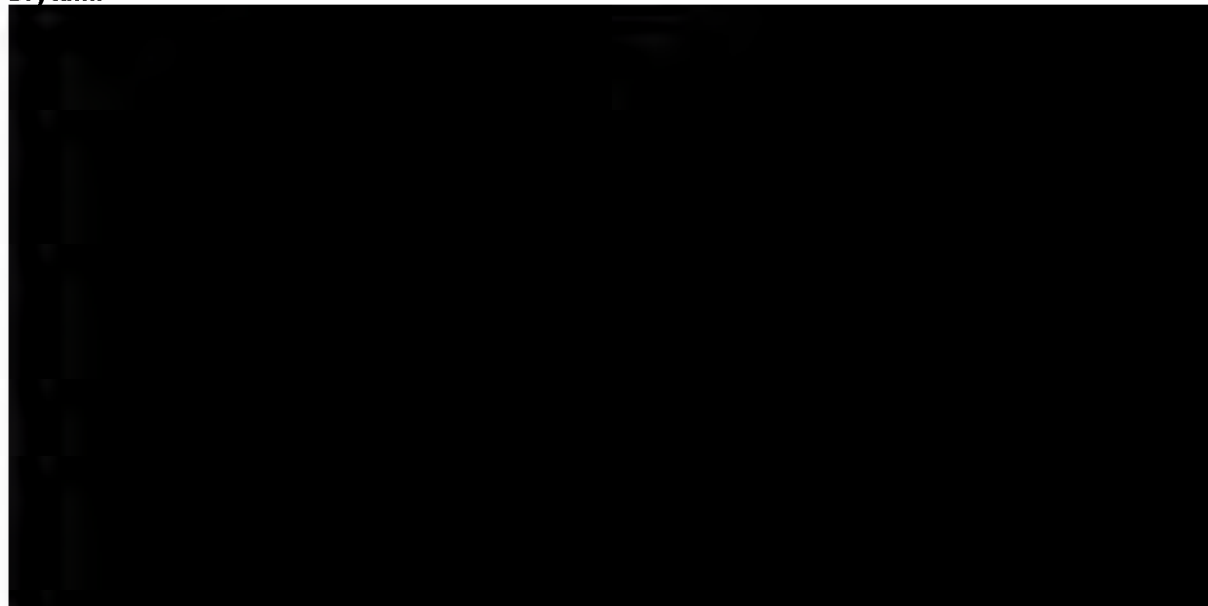
[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

Wykres 1.

Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia wismodegibem we Francji, Niemczech oraz Wielkiej Brytanii



Z uwagi na fakt, iż nie można określić, jak proces kwalifikacji do programu lekowego będzie wyglądał w Polsce, wyznaczając dynamikę włączania do programu wykorzystano zagregowane dane dla Niemiec, Francji oraz Wielkiej Brytanii. Powyższe potwierdza przyjęte w niniejszej analizie założenie, że nie wszyscy pacjenci potencjalnie spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego w pierwszym roku jego trwania zostaną objęci leczeniem wismodegibem w pierwszym roku, a część z nich dopiero w drugim roku rozpocznie leczenie produktem leczniczym Erivedge®. Potwierdza to także opinia eksperta medycznego, że najwięcej chorych będzie kwalifikowanych do leczenia z udziałem wismodegibu w 1. i 2. roku trwania programu lekowego.

Poniżej wypunktowano założenia, na podstawie których oszacowano dynamikę włączania do programu lekowego w początkowym okresie po rozpoczęciu refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego. Dynamika kwalifikacji w dwóch pierwszych latach trwania programu lekowego została wyznaczona przy założeniu, że wszyscy chorzy spełniający kryteria włączenia do programu lekowego (populacja docelowa) zostaną do niego zakwalifikowani w latach 2016-2017:

- dynamikę kwalifikacji do programu w ciągu pierwszych 19 miesięcy przyjęto w oparciu o dane zagregowane dla Niemiec, Francji oraz Wielkiej Brytanii (odpowiednio przeskalowane, aby uwzględnić założenie, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii w 1. roku horyzontu zostaną włączeni do leczenia w ciągu 2-óch pierwszych lat trwania programu);
- dla okresu od 20 do 24 miesiąca (tj. sierpień -grudzień 2017 r.) trwania programu lekowego, przyjęto stały spadek liczby chorych (w oparciu o regresję liniową) co miesiąc kwalifikowanych do programu lekowego. Regresję liniową wyznaczono uwzględniając liczbę chorych kwalifikowanych do programu w 19 miesiącu (lipiec 2017 r.) oraz pierwszym miesiącu 3. roku horyzontu czasowego (styczeń 2018 r.);
- dodatkowo założono, że wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci w roku 2017 (2-gi rok programu) zostaną objęci leczeniem z udziałem wismodegibu w danym roku, tj. 2017 r.

W trzecim oraz czwartym roku trwania programu (lata 2018-2019) przyjęto równomierny napływ pacjentów nowozdiagnozowanych do programu oraz włączenie do leczenia wszystkich chorych rozpoznanych w danym roku. Tym samym w 3. i 4. roku zostanie osiągnięta stabilizacja liczby chorych miesięcznie kwalifikowanych do programu lekowego, w ramach którego refundowany będzie wismodegib.

Zestawienie danych dotyczących procentowego rozkładu chorych rozpoczynających leczenie wismodegibem w Niemczech, Francji oraz Wielkiej Brytanii, oraz oszacowane na podstawie najlepiej dopasowanej do ww. danych linii regresji przedstawiono w poniższej tabeli. Z uwagi na fakt, iż dane dla Francji obejmują okres krótszy o 2 miesiące od danych dla Niemiec i Wielkiej Brytanii, dla miesięcy 18 i 19 przyjęto dane z ostatniego dostępnego miesiąca, tj. 4 pacj./miesiąc. Przyjęcie utrzymania się na stałym poziomie liczby pacjentów kwalifikowanych do wismodegibu we Francji jest założeniem konserwatywnym ze względu na obserwowany spadek liczby chorych już od 8 miesiąca po rozpoczęciu refundacji produktu leczniczego Erivedge®. Na wykresie (Wykres 2) przedstawiono testowano linie trendu, najlepiej dopasowaną linią trendu jest regresja potęgowa o równaniu $y = 0,02867x^{0,27599}$.

Wykres 2
Dynamika kwalifikacji w oparciu o dane dla Niemiec, Francji oraz Wielkiej Brytanii oraz najlepiej dopasowana linia trendu

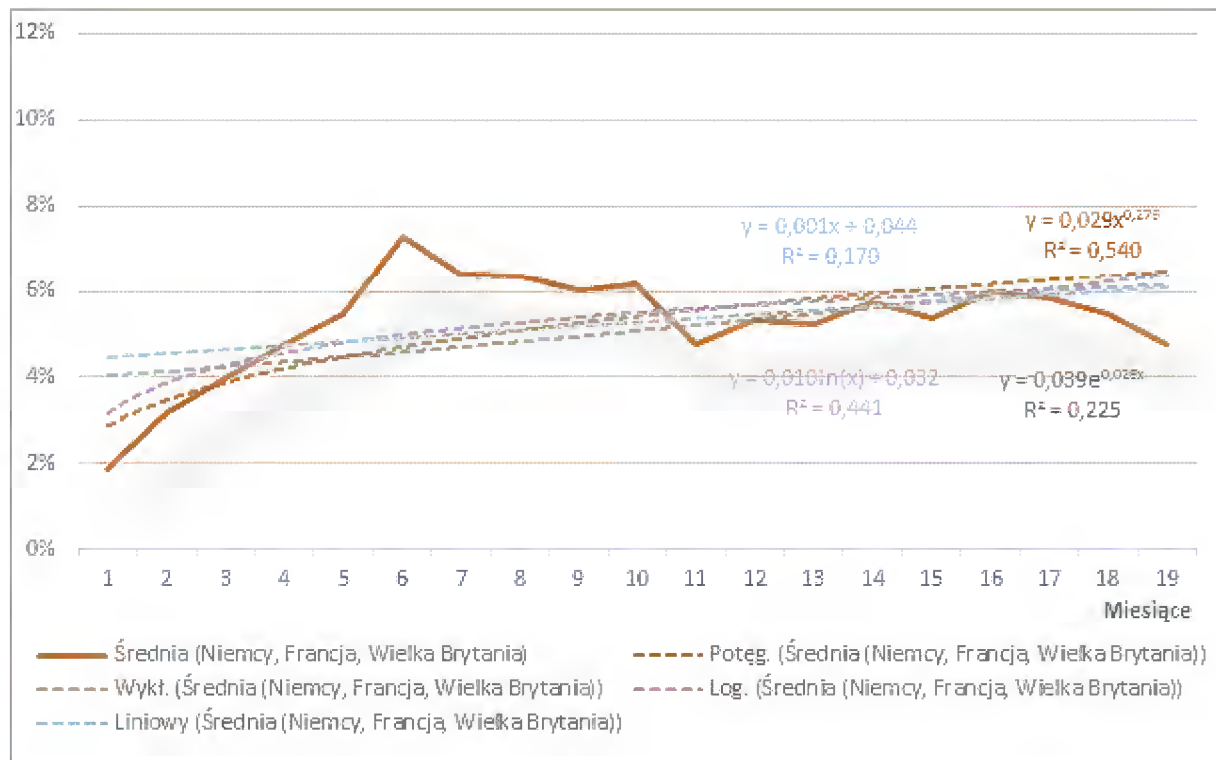


Tabela 12 Oszacowania pomocnicze w oparciu o dane zagregowane dla Niemiec, Francji oraz Wielkiej Brytanii

Miesiąc	Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia wismodegibem			% pacjentów kwalifikowanych w kolejnych miesiącach			% pacjentów kwalifikowanych - regresja potęgowa		
	Niemcy	Francja	Wielka Brytania	Niemcy	Francja	Wielka Brytania	Zagregowane	Oryginalne	Zwzalone do 100%
1	■	■	■	■	■	■	2%	3%	3%
2	■	■	■	■	■	■	3%	3%	4%
3	■	■	■	■	■	■	4%	4%	4%
4	■	■	■	■	■	■	5%	4%	4%
5	■	■	■	■	■	■	5%	4%	5%
6	■	■	■	■	■	■	7%	5%	5%
7	■	■	■	■	■	■	6%	5%	5%
8	■	■	■	■	■	■	6%	5%	5%
9	■	■	■	■	■	■	6%	5%	5%
10	■	■	■	■	■	■	6%	5%	5%
11	■	■	■	■	■	■	5%	6%	6%
12	■	■	■	■	■	■	5%	6%	6%
13	■	■	■	■	■	■	5%	6%	6%
14	■	■	■	■	■	■	6%	6%	6%
15	■	■	■	■	■	■	5%	6%	6%
16	■	■	■	■	■	■	6%	6%	6%
17	■	■	■	■	■	■	6%	6%	6%
18	■	■	■	■	■	■	5%	6%	6%
19	■	■	■	■	■	■	5%	6%	7%
Łącznie	■	■	■	■	■	■	100%	99%	100%

* z uwagi na dane dostępne jedynie dla 17 miesięcy, przyjęto wartość jak dla ostatniego miesiąca obserwacji, (tj. 17 miesiąca)

Odsetki pacjentów kwalifikowanych w pierwszych 19 miesiącach przeskalowano (mnożąc miesięczną zmianę przez wartość $19/24$) zakładając, że wszyscy chorzy spełniający kryteria włączenia do programu lekowego (populacja docelowa) zostaną do niego zakwalifikowani w latach 2016-2017 (patrz poniższa tabela). Dla okresu od 20 do 24 miesiąca (tj. sierpień-grudzień 2017 r.) trwania programu lekowego, przyjęto stały spadek liczby chorych (w oparciu o regresję liniową) co miesiąc kwalifikowanych do programu lekowego. Regresję liniową wyznaczono uwzględniając liczbę chorych kwalifikowanych do programu w 19 miesiącu (lipiec 2017 r.) oraz pierwszym miesiącu 3. roku horyzontu czasowego (styczeń 2018 r.). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonych oszacowań (szczegóły kalkulacji znajdują się w pliku *BIA_Erivedge.xlsm*).

Tabela 13
Dynamika kwalifikacji do programu lekowego w pierwszych dwóch latach po rozpoczęciu refundacji wismodegibu

Miesiąc	Rozkład miesięczny dynamiki kwalifikacji do programu lekowego	
	2016 rok	2017 rok
styczeń	2,3%	4,7%
luty	2,8%	4,8%
marzec	3,1%	4,9%
kwiecień	3,4%	4,9%
maj	3,6%	5,0%
czerwiec	3,8%	5,1%
lipiec	3,9%	5,2%
sierpień	4,1%	5,3%*
wrzesień	4,2%	4,7%*
październik	4,3%	4,2%*
listopad	4,5%	3,6%*
grudzień	4,6%	3,1%*

*regresja liniowa

W trzecim i czwartym roku trwania programu (lata 2018-2019) założono równomierny napływ pacjentów nowozdiagnozowanych do programu oraz włączenie wszystkich chorych rozpoznanych w danym roku. Z uwagi na powyższe odsetek pacjentów miesięcznie kwalifikowanych do programu lekowego wyniesie 8,3% ($=1/12$). Poniższa tabela zestawia liczbę chorych co miesiąc kwalifikowanych do programu lekowego.

Tabela 14
Liczba osób miesięcznie kwalifikowanych do programu lekowego z udziałem wismodegibu w latach 2016-2019

Miesiąc	2016		2017		2018		2019	
	% kwalifikujących się do programu w kolejnych miesiącach	liczba włączanych do programu w kolejnych miesiącach	% kwalifikujących się do programu w kolejnych miesiącach	liczba włączanych do programu w kolejnych miesiącach	% kwalifikujących się do programu w kolejnych miesiącach	liczba włączanych do programu w kolejnych miesiącach	% kwalifikujących się do programu w kolejnych miesiącach	liczba włączanych do programu w kolejnych miesiącach
styczeń	2,3%	3	4,7%	6	8,3%	3	8,3%	3
luty	2,8%	3	4,8%	6	8,3%	3	8,3%	3
marzec	3,1%	4	4,9%	6	8,3%	3	8,3%	3
kwiecień	3,4%	4	4,9%	6	8,3%	3	8,3%	3
maj	3,6%	4	5,0%	6	8,3%	3	8,3%	3
czerwiec	3,8%	5	5,1%	6	8,3%	3	8,3%	3
lipiec	3,9%	5	5,2%	6	8,3%	3	8,3%	3
sierpień	4,1%	5	5,3%	7	8,3%	3	8,3%	3
wrzesień	4,2%	5	4,7%	6	8,3%	3	8,3%	3
październik	4,3%	5	4,2%	5	8,3%	3	8,3%	3
listopad	4,5%	6	3,6%	4	8,3%	3	8,3%	3
grudzień	4,6%	6	3,1%	4	8,3%	3	8,3%	3
łącznie	-	55	-	69	-	33	-	34

Udział w rynku oszacowano jako proporcję pacjentów włączonych w danym roku do programu lekowego oraz pacjentów potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia z udziałem wismodegibu. Przy czym z uwagi na założenie napływu chorych kwalifikujących się do terapii w pierwszym roku w ciągu dwóch pierwszych lat trwania programu lekowego, populację pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Erivedge® w drugim roku horyzontu czasowego oszacowano, jako sumę populacji chorych, którzy nie zakwalifikowali się do programu w pierwszym roku oraz nowozdiagnozowanych pacjentów, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w roku 2017. Przyjęto ponadto, że napływ pacjentów do programu odbywa się proporcjonalnie do wielkości populacji docelowej w ramach populacji chorych z laBCC oraz dmBCC. Poniższa tabela zestawia udziały w rynku w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego, przy założeniu scenariusza „nowego”.

Tabela 15
Udziały uwzględnionych schematów - scenariusz „nowy”

Schemat leczenia	Scenariusz „nowy”			
	2016	2017	2018	2019
dmBCC				
Produkt leczniczy Erivedge®	61%	100%	100%	100%
Zindywidualizowane leczenie paliatywne:	39%	0%	0%	0%
Leczenie przeciwbólowe	■	■	■	■
Opieka psychologiczna	■	■	■	■
Terapia fotodynamiczna	■	■	■	■
Terapia miejscowa	■	■	■	■
Chemioterapia - cisplatyna	■	■	■	■
Leczenie rany	■	■	■	■
laBCC				
Produkt leczniczy Erivedge®	61%	100%	100%	100%
Zindywidualizowane leczenie paliatywne:	39%	0%	0%	0%
Leczenie przeciwbólowe	■	■	■	■
Opieka psychologiczna	■	■	■	■
Terapia fotodynamiczna	■	■	■	■
Terapia miejscowa	■	■	■	■
Chemioterapia - cisplatyna	■	■	■	■
Leczenie rany	■	■	■	■

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, założono, że po przerwaniu terapii w ramach programu lekowego wszyscy pacjenci otrzymają zindywidualizowane leczenie paliatywne obejmujące zastosowanie zróżnicowanych procedur i leków w ramach leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki

psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, przy czym założono utrzymanie się udziału poszczególnych składowych zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w całym rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie ze stanu aktualnego.

Należy mieć na uwadze, że nie oszacowano udziałów zindywidualizowanego leczenia paliatywnego stosowanego po przerwaniu terapii wismodegibem w ramach programu lekowego. Jednakże zużycie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego u ww. osób będzie uwzględnione w kosztach zaczerpniętych z modelu ekonomicznego (zobacz rozdział 4.5).

4.5. Koszty

Ze względu na zindywidualizowaną ścieżkę terapeutyczną w zależności od przebiegu choroby koszty do analizy BIA zaczerpnięto z modelu decyzyjnego. Szczegółowy opis kosztów jednostkowych i zużycia zasobów znajduje się w analizie CUA [9].

W tabelach poniżej zestawiono średnie roczne koszty przypadające na pacjenta zaczerpnięte z modelu decyzyjnego skonstruowanego w ramach analizy CUA. Z uwagi na stopniową dynamikę kwalifikacji pacjentów do programu lekowego z modelu wyznaczono koszty osobno dla pacjentów kwalifikowanych w kolejnych miesiącach do programu lekowego, uwzględniając przy tym czas terapii od momentu rozpoczęcia leczenia w programie do końca danego roku. Przyjęte w oparciu o model ekonomiczny koszty odzwierciedlają śmiertelność (w grupie: zindywidualizowane leczenie paliatywne oraz wismodegib) oraz przerwanie leczenia wismodegibem. W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie schematów chemioterapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty wismodegibu,
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, obejmującego procedury i leki uwzględnione w ramach leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, uwzględniające również koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

4.5.1. Koszty wismodegibu

Stan aktualny, scenariusz „istniejący”: Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [12] wismodegib nie jest finansowany ze środków publicznych, w związku z powyższym w scenariuszu „istniejącym” przyjęto, że płatnik publiczny nie ponosi kosztów leczenia chorych z IaBCC oraz dmBCC z udziałem produktu Erivedge®.

Scenariusz „nowy”: Przyjęto, że produkt leczniczy Erivedge® będzie finansowany w ramach programu lekowego u chorych z IaBCC oraz dmBCC od stycznia 2016 r.

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Erivedge® we wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu na poziomie [REDAKTOWANE]. Wnioskowana urzędowa cena zbytu opakowania jednostkowego wynosi [REDAKTOWANE] (jest to cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług VAT liczony od ceny zbytu netto, tj. powiększona o 8% [20]).

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie produktu Erivedge® w nowej grupie limitowej na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Poniższa tabela przedstawia wyznaczenie ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Erivedge® wpisanego do wykazu leków refundowanych oraz kwotę refundacji NFZ.

Tabela 16
Wyznaczenie ceny hurtowej brutto, limitu finansowania oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Erivedge® - bez uwzględnienia RSS

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Informacje
Nazwa, postać i dawka leku	Erivedge®, Opakowanie jednostkowe: Butelka HDPE z nakrętką uniemożliwiającą otwarcie dzieciom zawierająca 28 twardych kapsułek. Każde opakowanie zawiera jedna butelkę. [3]
Substancja czynna	wismodegib (1 kapsułka zawiera 150 mg wismodegibu)
Kod EAN ¹	5902768001020
Zawartość opakowania jednostkowego	4 200 mg (28 × 150 mg) [3]
PDD ²	150 mg
Liczba PDD / opakowanie jednostkowe	28 PDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i PDD)
Cena zbytu netto ³	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	([REDAKTOWANE] × 1,08)
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	([REDAKTOWANE] × 1,05)
Założenie dotyczące grupy limitowej	nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania ⁴	[REDAKTOWANE]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁵	bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁶	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ ⁶	[REDAKTOWANE]

¹ Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [13];

² na stronie WHO [21] nie znaleziono informacji o DDD, przyjęto zatem najczęściej stosowaną dawkę dobową (PDD) w oparciu o ChPL oraz projekt wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 65): jedna kapsułka 150 mg, przyjmowana raz na dobę [3];

³ informacja uzyskana od Wnioskodawcy firmy Roche Polska Sp. z o.o.;

⁴ z uwagi na fakt, iż o refundację ubiega się jedno opakowanie produktu leczniczego Erivedge® utworzy ono podstawę limitu w nowej grupie limitowej;

⁵ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [20];

⁶ zgodnie z zapisami art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [20]

W poniższej tabeli zestawiono koszty zaczerpnięte z modeli farmakoekonomicznych dotyczące kosztów finansowania przez płatnika publicznego produktu leczniczego Erivedge® w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi, objętych leczeniem w ramach programu lekowego (zobacz załącznik 5.1). Z uwagi na stopniową dynamikę kwalifikacji pacjentów do programu lekowego z modelu wyznaczono koszty osobno dla pacjentów kwalifikowanych w poszczególnych miesiącach danego roku, uwzględniając przy tym czas terapii od momentu rozpoczęcia leczenia w programie do końca roku. Przyjęte z modelu ekonomicznego koszty odzwierciedlają śmiertelność oraz przerwanie leczenia wismodegibem.

Tabela 17

Koszt roczny terapii wismodegibem jednego chorego, uzależniony od miesiąca, w którym nastąpiła kwalifikacja do programu, bez uwzględnienia RSS [PLN]

Miesiąc kwalifikacji do programu	Koszt roczny terapii pacjenta włączonego w miesiącu określonym w kolumnie „Miesiąc kwalifikacji do programu”							
	dmBCC				laBCC			
	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii
styczeń	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
luty	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
marzec	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
kwiecień	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
maj	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
czerwiec	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
lipiec	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
sierpień	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
wrzesień	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
październik	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
listopad	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
grudzień	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Przykładowo koszty finansowania wismodegibu u chorych z dmBCC zakwalifikowanych do programu lekowego w styczniu 2016 roku (wiersz „styczeń”, kolumny „dmBCC”) wynoszą ██████████ odpowiednio w pierwszym (2016 r.), drugim (2017 r.), trzecim (2018 r.) oraz czwartym (2019 r.) roku horyzontu czasowego. Natomiast koszt finansowania leku u pacjenta z laBCC włączonego do programu lekowego w październiku 2017 r. (drugi rok trwania programu) wyniosą ██████████ odpowiednio w pierwszym (2017 r.), drugim (2018 r.) oraz trzecim (2019 r.) roku terapii w programie.

4.5.2. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym (scenariusz „nowy”)

Z uwagi na postać wismodegibu (kapsułki twarde) przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W niniejszej analizie nie doliczono zatem kosztu związanego z podaniem leku, założono bowiem, że wydanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, tj. monitorowaniem skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wismodegibu.

Zgodnie z projektem programu lekowego (zobacz załącznik 5.1) badania związane z monitorowaniem bezpieczeństwa leczenia wismodegibem wykonuje się w czasie 6 pierwszych tygodni leczenia a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni - przed decyzją o kontynuowaniu leczenia. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki krwi. Służąca monitorowaniu skuteczności terapii wismodegibem ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian oraz badanie TK lub RM odpowiedniego obszaru w przypadku zmian przerzutowych lub miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST powinna odbywać się nie rzadziej niż co 8 tygodni. Szczegóły kalkulacji kosztów diagnostyki chorych z IaBCC oraz dmBCC w ramach programu lekowego znajdują się analizie ekonomicznej [9].

Poniższa tabela zestawia zaczerpnięte z modeli farmakoekonomicznych koszty ponoszone przez płatnika publicznego na diagnostykę oraz monitorowanie w programie lekowym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawнокomórkowym oraz objawowym rakiem podstawнокomórkowym z przerzutami odległymi. Z uwagi na stopniową dynamikę kwalifikacji pacjentów do programu lekowego z modelu wyznaczono koszty osobno dla pacjentów kwalifikowanych w poszczególnych miesiącach danego roku, uwzględniając przy tym czas terapii od momentu rozpoczęcia leczenia w programie do końca roku.

Tabela 18
Koszt roczny diagnostyki oraz monitorowania w ramach programu lekowego jednego pacjenta - koszt uzależniony od miesiąca, w którym nastąpiła kwalifikacja do programu [PLN]

Miesiąc kwalifikacji do programu	Koszt roczny monitorowania i diagnostyki pacjenta włączonego w danym miesiącu (określonym w kolumnie „Miesiąc kwalifikacji do programu”)							
	dmBCC				IaBCC			
	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii
styczeń	3 513	737	167	63	3 325	1 427	745	465
luty	3 343	876	190	65	3 122	1 533	799	456
marzec	3 184	1 008	208	70	2 946	1 626	825	478
kwiecień	3 001	1 160	230	76	2 759	1 726	864	497
maj	2 736	1 381	264	81	2 506	1 863	930	517
czerwiec	2 493	1 584	292	89	2 287	1 984	963	543
lipiec	2 224	1 807	326	96	2 052	2 115	1 011	565

Miesiąc kwalifikacji do programu	Koszt roczny monitorowania i diagnostyki pacjenta włączanego w danym miesiącu (określonym w kolumnie „Miesiąc kwalifikacji do programu”)							
	dmBCC				laBCC			
	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii
sierpień	1 855	2 110	380	104	1 734	2 294	1 092	589
wrzesień	1 537	2 365	425	115	1 459	2 452	1 134	620
październik	1 206	2 625	481	125	1 164	2 622	1 195	647
listopad	779	2 946	564	141	768	2 852	1 278	692
grudzień	434	3 193	644	153	432	3 045	1 350	712

4.5.3. Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego dla stanu aktualnego oraz scenariusza „istniejącego” przyjęto w oparciu o dane dla komparatora z modeli dla laBCC oraz dmBCC. Poniższa tabela zestawia roczne koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, przy czym wyszczególniono populację chorych nowozdiagnozowanych oraz kontynuujących leczenie i przypisano im odpowiednie koszty. Wszystkim chorym (kontynuującym leczenie oraz noworozpoznanym) przypisano koszty stałe, dotyczące zasobów stosowanych w każdym roku, czyli monitorowania chorych oraz leczenia przeciwbólowego (zobacz szczegóły analiza ekonomiczna [9]). Koszty stałe zaczerpnięte z modeli ekonomicznych w postaci średnich kosztów rocznych/pacjenta objętego leczeniem uwzględniają śmiertelność chorych z rakiem podstawnokomórkowym, przez co w ujęciu rok do roku można zauważyć zmniejszanie się tych kosztów. Pacjentom noworozpoznanym naliczono ponadto koszty krótkotrwałe, obejmujące kategorie zasobów niepowtarzających się corocznie, czyli jednorazowych lub stosowanych przez określony czas (np. kilka miesięcy). Koszty krótkotrwałe związane są z zastosowaniem interwencji lub leków w leczeniu ran, opiece psychologicznej, leczeniu miejscowym, terapii fotodynamicznej oraz chemioterapii.

Ponadto w celu kalkulacji średniego kosztu przypadającego na jednego pacjenta w populacji dmBCC oraz laBCC niezależnie od etapu leczenia (noworozpoznanym vs kontynuujący leczenie z poprzedniego roku chory) obliczono rozkład populacyjny chorych w wyszczególnionych grupach kosztów (szczegóły zobacz plik *BIA_Erivedge.xlsm*).

Tabela 19 Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Parametr	dmBCC			laBCC			
	Stan aktualny	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Koszty roczne [PLN]							
Nowozdiagnozowani w danym roku pacjenci	695,50	695,50	695,50	695,50	1 043,20	1 043,20	1 043,20
Pozostali chorzy wyłączając nowozdiagnozowanych w danym roku	140,44	140,44	-	-	129,47	-	-
Kontynuujący leczenie z 1. roku horyzontu czasowego (leczeni + noworozpoznani w roku 2016)	-	-	67,61	21,77	-	106,66	75,47
Kontynuujący leczenie z 2. roku horyzontu czasowego (noworozpoznani w 2017 r.)	-	-	-	36,47	-	-	89,72
Kontynuujący leczenie z 3. roku horyzontu czasowego (noworozpoznani w 2018 r.)	-	-	-	67,61	-	106,66	89,72
Średni roczny koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego / pacjent ważony rozkładem populacji [PLN]	295,07	294,56	204,44	160,25	483,71	370,37	261,14
Rozkład populacji							
Nowozdiagnozowani w danym roku pacjenci	28%	28%	22%	18%	39%	28%	22%
Pozostali chorzy wyłączając nowozdiagnozowanych w danym roku	72%	72%	-	-	61%	-	-
Kontynuujący leczenie z 1. roku horyzontu czasowego (leczeni + noworozpoznani w roku 2016)	-	-	78%	64%	-	72%	46%
Kontynuujący leczenie z 2. roku horyzontu czasowego (noworozpoznani w 2017 r.)	-	-	-	18%	-	-	18%
Kontynuujący leczenie z 3. roku horyzontu czasowego (noworozpoznani w 2018 r.)	-	-	-	-	-	-	18%

Scenariusz „nowy”

Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w scenariuszu „nowym” przedstawiono w okresie przed włączeniem do programu lekowego u chorych jeszcze nie zakwalifikowanych do leczenia z udziałem wismodegibu oraz po zakończeniu leczenia w programie lekowym.

Okres przed włączeniem do programu może dotyczyć chorych:

- nie zakwalifikowanych do programu w danym roku – takim pacjentom przypisano koszty takie jak w scenariuszu „istniejącym” (zobacz Tabela 19);
- zakwalifikowanych do programu w danym roku – takim osobom przypisano koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego odpowiadające liczbie miesięcy w ciągu roku przed kwalifikacją do programu lekowego, koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uwzględnia proporcję chorych kontynuujących leczenie z poprzedniego roku oraz osób nowozdiagnozowanych.

Roczny koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego chorych włączonych do terapii w danym roku przedstawia Tabela 22.

Tabela 20
Roczny koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w okresie przed włączeniem do programu lekowego

Parametr	Koszt roczny			
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.
dmBCC	294,56*	328,05**	695,50^	695,50^
laBCC	483,27*	574,23***	1 043,20^	1 043,20^

*koszty jak dla scenariusza istniejącego (zobacz Tabela 19); **59% chorych kontynuuje leczenie z poprzedniego roku (koszt roczny terapii = 67,31 PLN), natomiast pozostałe 41% to chorzy nowozdiagnozowani (koszt = 695,50 PLN); 50% chorych kontynuuje leczenie z poprzedniego roku (nie zostali włączeni do programu lekowego w roku poprzednim) – koszt leczenia 106,66 PLN, natomiast pozostałe 50% to chorzy nowozdiagnozowani – koszt terapii 1 043,20 PLN; ^koszt leczenia pacjenta nowozdiagnozowanego (zobacz Tabela 19)

Koszty dla okresu przed włączeniem do programu określono w oparciu o wysokość rocznych wydatków ponoszonych na zindywidualizowane leczenie paliatywne (patrz Tabela 20) skorygowaną o czas odpowiadający liczbie miesięcy w ciągu roku przed kwalifikacją do programu lekowego. Na przykład jeśli chory jest kwalifikowany do programu w lutym roku 2016, to przypisano mu w tym roku jednomiesięczne koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (za miesiąc styczeń = $\frac{1}{12} \times$ koszt roczny dla 2016 r. z Tabela 20) ponoszone przed włączeniem do terapii wismodegibem. Poniższa tabela zestawia koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w okresie przed włączeniem do terapii wismodegibem uzależniona od czasu kwalifikacji do programu u chorych włączonych do programu w danym roku.

Tabela 21
Koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w okresie przed włączeniem do programu lekowego – pacjenci włączeni do programu w danym roku [PLN]

Miesiąc kwalifikacji do programu	Koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego u pacjenta włączonego do programu w miesiącu określonym w kolumnie „Miesiąc kwalifikacji do programu”							
	dmBCC				laBCC			
	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.
styczeń	0	0	0	0	0	0	0	0
luty	25	27	58	58	40	48	87	87
marzec	49	55	116	116	81	96	174	174
kwiecień	74	82	174	174	121	144	261	261
maj	98	109	232	232	161	191	348	348
czerwiec	123	137	290	290	201	239	435	435
lipiec	147	164	348	348	242	287	522	522
sierpień	172	191	406	406	282	335	609	609
wrzesień	196	219	464	464	322	383	695	695
październik	221	246	522	522	362	431	782	782
listopad	245	273	580	580	403	479	869	869
grudzień	270	301	638	638	443	526	956	956

W poniższej tabeli zestawiono koszty zaczerpnięte z modeli farmakoekonomicznych dotyczące kosztów zindywidualizowanego leczenia paliatywnego u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi wyłączonych z programu lekowego (kryteria wyłączenia z programu - zobacz załącznik 5.1). Z uwagi na stopniową dynamikę kwalifikacji pacjentów do programu lekowego w modelu wyznaczono koszty osobno dla pacjentów kwalifikowanych w poszczególnych miesiącach danego roku, uwzględniając przy tym czas od zakończenia udziału w programie do końca roku. Przyjęta w oparciu o model ekonomiczny wysokość kosztów uwzględnia prawdopodobieństwo zakończenia leczenia w programie lekowym oraz ryzyko śmiertelności chorych leczonych z użyciem wismodegibu.

Tabela 22
Koszt roczny zindywidualizowanego leczenia paliatywnego po zakończeniu udziału w programie lekowym, uzależniony od miesiąca, w którym nastąpiła kwalifikacja do programu [PLN]

Miesiąc kwalifikacji do programu	Koszt roczny terapii pacjenta włączonego w danym miesiącu (określonym w kolumnie „Miesiąc kwalifikacji do programu”)							
	dmBCC				laBCC			
	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii
styczeń	387	278	125	83	526	296	185	142
luty	338	311	134	85	485	315	194	144
marzec	295	340	138	88	450	333	197	147
kwiecień	249	371	145	91	412	351	203	150
maj	190	411	156	93	361	377	214	153
czerwiec	143	440	162	97	318	401	218	156

Miesiąc kwalifikacji do programu	Koszt roczny terapii pacjenta włączonego w danym miesiącu (określonym w kolumnie „Miesiąc kwalifikacji do programu”)							
	dmBCC				laBCC			
	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii	1. rok terapii	2. rok terapii	3. rok terapii	4. rok terapii
lipiec	101	463	172	100	271	426	226	159
sierpień	57	482	188	103	208	460	240	163
wrzesień	31	485	198	107	156	488	246	167
październik	13	477	213	111	103	516	256	171
listopad	3	452	235	118	43	543	270	179
grudzień	0	422	255	121	8	548	282	180

4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



4.7. Zużycie zasobów

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów objętych leczeniem ww. schematami w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 4.4 oraz w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Erivedge.xlsm*).

Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu, aktualnego, scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 24
Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Schemat terapii	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”			
	2015	2016	2017	2018	2019
Produkt leczniczy Erivedge®	0	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	90	91	33*	33*	34*

*przedstawiono jedynie nowozdiagnozowanych chorych, natomiast w kalkulacji kosztów uwzględniono również pacjentów objętych leczeniem w poprzednich latach, przy czym koszty im przypisane uwzględniają śmiertelność pacjentów z dmBCC oraz laBCC stosujących zindywidualizowane leczenie paliatywne

Tabela 25
Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego –scenariusz „nowy”

Schemat terapii	Scenariusz „nowy”			
	2016	2017	2018	2019
Produkt leczniczy Erivedge®*	55	69 (=36+33)*	33	34
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	36	0	0	0

*określa liczbę chorych włączonych do programu lekowego w danym roku, przy czym w roku 2017 są to chorzy nowozdiagnozowani (33 pacjentów) oraz chorzy, którzy w roku 2016 nie zostali włączeni do programu (36 osoby)

4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z miejscowo

zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2016-2019, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 r. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2015). Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (plik *BIA_Erivedge.xlsm*).

4.8.1. Stan aktualny

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów w populacji dmBCC oraz laBCC dla stanu aktualnego, tj. roku 2015.

Tabela 26
Aktualne wydatki budżetu NFZ związane z leczeniem populacji chorych z dmBCC oraz laBCC (rok 2015) [PLN]

Parametr	Stan aktualny
	Rok 2015
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	39 030
Całkowite wydatki	39 030

4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami odległymi), w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erivedge®, w latach 2016-2019, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 27
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Erivedge® – analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

Parametr	ROK			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0	0	0	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0	0	0	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	39 537	40 874	42 585	44 260
Całkowite wydatki	39 537	40 874	42 585	44 260
Scenariusz „nowy” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	106 916	268 852	255 062	221 736
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	39 757	57 429	63 931	60 226
Całkowite wydatki	█	█	█	█
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	106 916	268 852	255 062	221 736
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	221	16 555	21 346	15 966
Całkowite wydatki	█	█	█	█

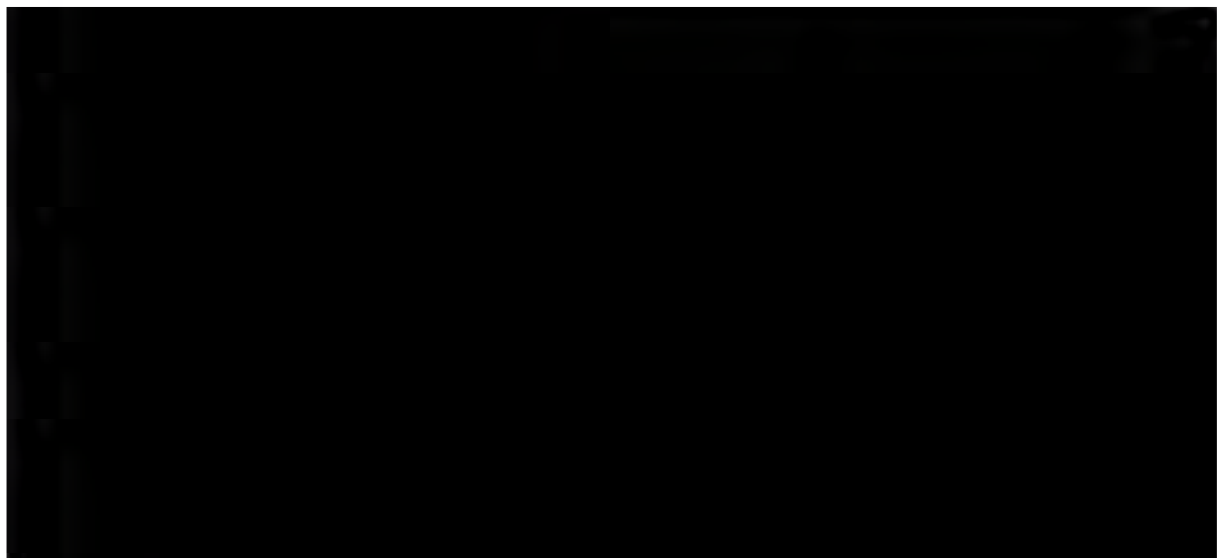
Wydatki NFZ związane z realizacją scenariusza „istniejącego” wynoszą 39,54 tys. PLN, 40,87 tys. PLN, 42,58 tys. PLN oraz 44,26 tys. PLN w latach 2016-2019. Natomiast koszty związane z realizacją scenariusza „nowego”, tj. wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego przy uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka kształtują się na poziomie [REDACTED] w 2016 r., [REDACTED] w 2017 r., [REDACTED] w 2018 r. oraz [REDACTED] w 2019 r.

Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka w przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oraz objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [REDACTED] w 2016 r., [REDACTED] w 2017 r., [REDACTED] w 2018 r. oraz [REDACTED] w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Erivedge® w latach 2016-2019, z uwzględnieniem RSS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3

Wpływ refundacji produktu leczniczego Erivedge® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS



4.8.3. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów w populacji dmBCC oraz laBCC, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erivedge®, w latach 2016-2019, bez uwzględnienia RSS.

Tabela 28
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Erivedge® – analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

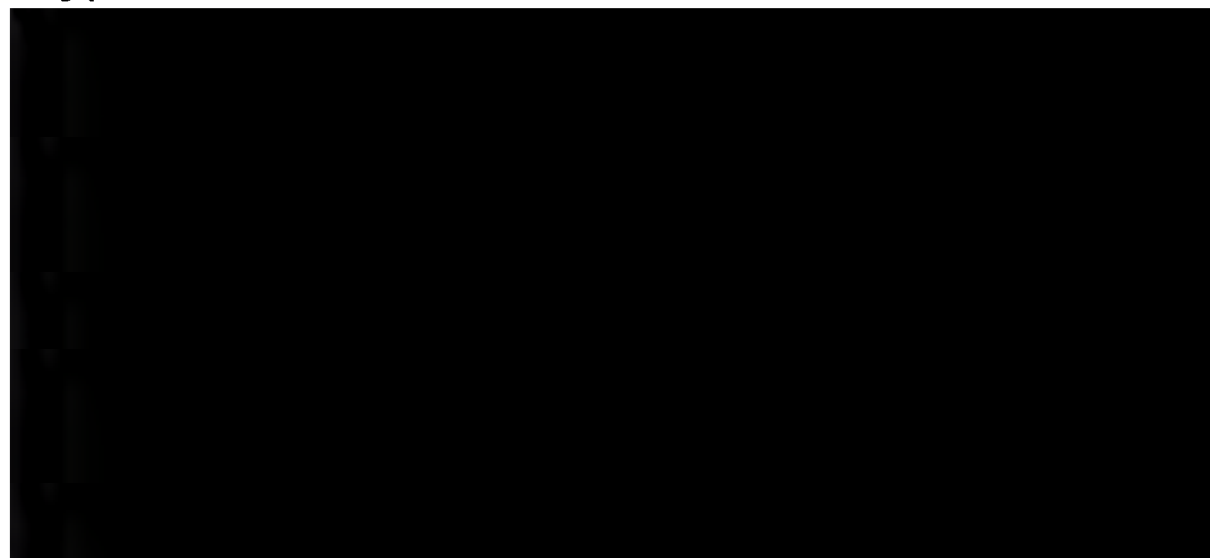
Parametr	ROK			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0	0	0	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0	0	0	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	39 537	40 874	42 585	44 260
Całkowite wydatki	39 537	40 874	42 585	44 260
Scenariusz „nowy” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	106 916	268 852	255 062	221 736
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	39 757	57 429	63 931	60 226
Całkowite wydatki	█	█	█	█
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	106 916	268 852	255 062	221 736
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	221	16 555	21 346	15 966
Całkowite wydatki	█	█	█	█

Wydatki NFZ związane z realizacją scenariusza „istniejącego” wynoszą 39,54 tys. PLN, 40,87 tys. PLN, 42,58 tys. PLN oraz 44,26 tys. PLN w latach 2016-2019. Natomiast koszty związane z realizacją scenariusza „nowego”, tj. wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego kształtują się na poziomie ██████████ w 2016 r., ██████████ w 2017 r., ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 r.

W przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oraz objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o ██████████ w 2016 roku, ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Należy podkreślić, iż omawiane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego (budżet NFZ) zmniejszą się o ok. 5% oraz 13% odpowiednio w trzecim (2018 r.) oraz czwartym (2019 r.) roku refundacji w porównaniu do lat wcześniejszych.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Erivedge® w latach 2016-2019, bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS



4.8.4. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (bez uwzględnienia RSS).

4.8.4.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Istotnym parametrem wpływającym na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą kierowani do programu lekowego z udziałem wismodegibu. Z uwagi na powyższe w scenariuszu minimalnym i maksymalnym wykorzystano skrajne wartości określone przez ekspertów medycznych w ramach ankiety. Szczegóły dotyczące założeń przyjętych w scenariuszach wraz ze źródłem danych zostały zebrane w poniższych tabelach (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29
Oszacowanie populacji docelowej (dmBCC, laBCC) – scenariusz minimalny

Parametr	Rok				Źródło danych
	2016	2017	2018	2019	
Objawowy rak podstawnokomórkowy z przerzutami odległymi niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego bądź radioterapii (dmBCC)					
Łączna liczba chorych z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC)	30	8	8	8	Tabela 7
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi	87,9%				ERIVANCE [2], Lewis 2012 [11]; zobacz Tabela 9
Odsetek pacjentów z BCC postać przerzutowa potencjalnie kwalifikująca się do leczenia z użyciem wismodegibu	■				■
Łączna liczba chorych z mBCC spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Erivedge®	24	7	7	7	-
Miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego bądź radioterapii (laBCC)					
Łączna liczba chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC)	481	188	191	193	Tabela 7
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii wśród chorych z laBCC	■				■ Tabela 9
Odsetek pacjentów z BCC postać miejscowo zaawansowana potencjalnie kwalifikująca się do leczenia wismodegibem	■				■
Łączna liczba chorych z laBCC spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Erivedge®	52	20	21	21	-
Łączna liczba chorych spełniających kryteria kwalifikacji się do terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Erivedge® w ramach programu lekowego	76	27	27	28	-

Tabela 30
Oszacowanie populacji docelowej (dmBCC, laBCC) – scenariusz maksymalny

Parametr	Rok				Źródło danych
	2016	2017	2018	2019	
Objawowy rak podstawnokomórkowy z przerzutami odległymi niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego bądź radioterapii (dmBCC)					
Łączna liczba chorych z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami (mBCC)	34	9	9	9	Tabela 6 – założono na podstawie liczby NMSC z przerzutami w Polsce
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi	100%				Założono, że u wszystkich chorych z mBCC występują przerzuty odległe
Odsetek pacjentów z BCC postać przerzutowa potencjalnie kwalifikująca się do leczenia z użyciem wismodegibu	■				■
Łączna liczba chorych z mBCC spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Erivedge®	31	9	9	9	-
Miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego bądź radioterapii (laBCC)					
Łączna liczba chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC)	539	211	214	217	Tabela 6 - założono na podstawie liczby miejscowo zaawansowanych NMSC w Polsce
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chirurgii i radioterapii wśród chorych z laBCC	■				■
Odsetek pacjentów z BCC postać miejscowo zaawansowana potencjalnie kwalifikująca się do leczenia wismodegibem	■				■
Łączna liczba chorych z laBCC spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Erivedge®	129	51	51	52	-
Łączna liczba chorych spełniających kryteria kwalifikacji się do terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Erivedge® w ramach programu lekowego	161	60	60	61	-

4.8.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach (Tabela 31, Tabela 32) przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu, w ramach programu lekowego, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 31
Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz minimalny (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	ROK			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0	0	0	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0	0	0	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	32 105	32 992	34 269	35 555
Całkowite wydatki	32 105	32 992	34 269	35 555
Scenariusz „nowy” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym produktu leczniczego Erivedge	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	88 477	221 638	207 797	178 992
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	32 226	49 178	52 139	48 804
Całkowite wydatki	██████████	██████████	██████████	██████████
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym produktu leczniczego Erivedge	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	88 477	221 638	207 797	178 992
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	121	16 185	17 869	13 249
Całkowite wydatki	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 32
Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz maksymalny (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	ROK			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0	0	0	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0	0	0	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	71 842	74 974	78 482	81 795
Całkowite wydatki	71 842	74 974	78 482	81 795
Scenariusz „nowy” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	188 385	476 781	461 089	406 678
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	72 451	93 444	115 374	109 799
Całkowite wydatki	█	█	█	█
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	188 385	476 781	461 089	406 678
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	609	18 470	36 892	28 004
Całkowite wydatki	█	█	█	█

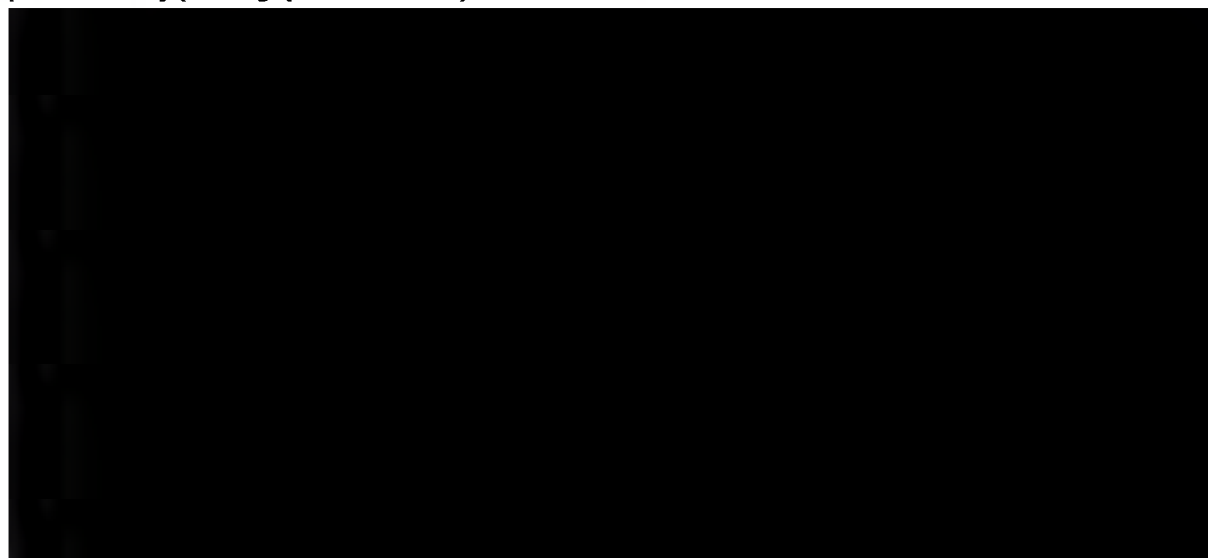
Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego u chorych z dmBCC oraz laBCC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze odpowiednio o ██████████ w 2016 roku, ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 roku oraz o ██████████ w roku 2019.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego u chorych z dmBCC oraz laBCC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe odpowiednio o ██████████ w 2016 roku, ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 r. oraz o ██████████ w 2019 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację produktu leczniczego Erivedge® z uwzględnieniem RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (z uwzględnieniem RSS)



4.8.4.1. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach (Tabela 33, Tabela 34) przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu, w ramach programu lekowego, bez uwzględnienia RSS.

Tabela 33
Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz minimalny (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	ROK			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0	0	0	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0	0	0	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	32 105	32 992	34 269	35 555
Całkowite wydatki	32 105	32 992	34 269	35 555
Scenariusz „nowy” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	88 477	221 638	207 797	178 992
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	32 226	49 178	52 139	48 804
Całkowite wydatki	█	█	█	█
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	88 477	221 638	207 797	178 992
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	121	16 185	17 869	13 249
Całkowite wydatki	█	█	█	█

Tabela 34
Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz maksymalny (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	ROK			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	0	0	0	0
w tym produktu leczniczego Erivedge	0	0	0	0
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	0	0	0	0
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	71 842	74 974	78 482	81 795
Całkowite wydatki	71 842	74 974	78 482	81 795
Scenariusz „nowy” [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	188 385	476 781	461 089	406 678
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	72 451	93 444	115 374	109 799
Całkowite wydatki	█	█	█	█
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
Koszty programu lekowego z zastosowaniem produktu Erivedge	█	█	█	█
w tym produktu leczniczego Erivedge	█	█	█	█
w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Erivedge	188 385	476 781	461 089	406 678
Zindywidualizowane leczenie paliatywne	609	18 470	36 892	28 004
Całkowite wydatki	█	█	█	█

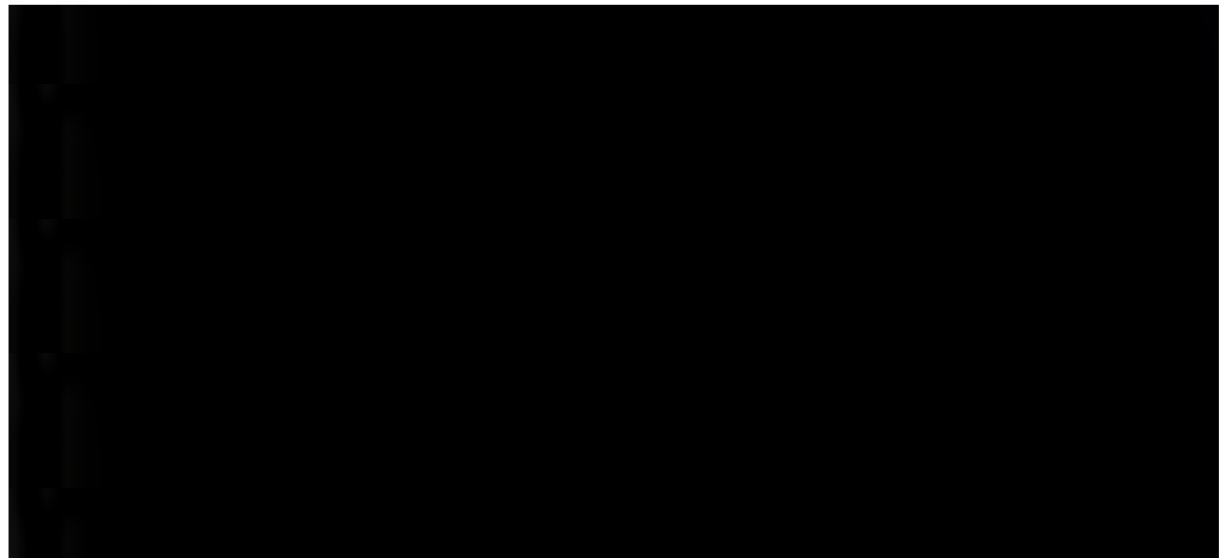
Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego chorych z dmBCC oraz laBCC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze odpowiednio o ██████████ w 2016 roku, ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 r. oraz o ██████████ w 2019 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe odpowiednio o ██████████ w 2016 roku, ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 r. oraz o ██████████ w 2019 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację produktu leczniczego Erivedge® bez uwzględnienia RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (bez uwzględnienia RSS)



4.9. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [20] przeprowadzono analizę racjonalizacyjną. Wyniki przedstawiono w osobnym dokumencie.

4.10. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wismodegib jest substancją dostępną w postaci kapsułek, wydawaną z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz). Wismodegib powinien być przepisywany wyłącznie przez lub pod

nadzorem wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w leczeniu choroby stanowiącej zatwierdzone wskazanie.

Refundacja wismodegibu w ramach programu lekowego leczenia miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oraz objawowego raka postawnokomórkowego z przerzutami odległymi nie wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Produkt leczniczy Erivedge® podawany byłby w postaci doustnej, a więc w sposób w jaki często praktykowane jest podawanie leków przeciwnowotworowych – nie wiązałoby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Nie stwierdzono, aby pozytywna decyzja odnośnie refundacji preparatu Erivedge® w ramach programu lekowego miała wpływ na wydatki płatnika publicznego w sektorach innych niż ochrony zdrowia.

4.11. Aspekty społeczne i etyczne

Rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) jest wolno rosnącym nowotworem skóry o naciekaniu miejscowym, rzadko dającym przerzuty [6]. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym skóry, jednak postać zaawansowana, której dedykowany jest wnioskowany program lekowy, występuje niezwykle rzadko [17]. Z uwagi na powyższe, populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje nielicznych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) lub objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC), u których zastosowanie skutecznego, standardowego leczenia (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) nie jest możliwe, co związane jest z istotnym pogorszeniem rokowania.

Produkt leczniczy Erivedge® zawiera substancję czynną wismodegib, która jest drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku *Hedgehog* (ang. *Hedgehog pathway*). Przekazywanie sygnałów szlakiem *Hedgehog* poprzez białko SMO (ang. *Smoothed transmembrane protein*) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (*Glioma-Associated Oncogene*) oraz indukcji docelowych genów szlaku *Hedgehog*. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem *Hedgehog* [3]. W dniu 12 lipca 2013 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Erivedge® do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej (w ramach procedury centralnej).

Refundacja wismodegibu w ramach programu zdrowotnego leczenia dmBCC oraz laBCC nie faworyzowałaby żadnej z grup pacjentów, a dostęp do tej technologii medycznej byłby równy dla wszystkich pacjentów oraz stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy pacjentów. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnokomórkowym (miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami dla samych pacjentów, może poprzez poprawę jakości życia, zmniejszyć konieczność opieki nad chorym ze strony osób trzecich i w konsekwencji – w szerszej perspektywie społecznej – zwiększyć ich produktywność.

W przypadku refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego nie powinno dojść do faworyzowania żadnej grupy pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Produkt leczniczy Erivedge® powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do leczenia wismodegibem i spełniają kryteria określone w programie lekowym.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż chorzy ją stosujący oraz ich opiekunowie. Nie spowoduje ona ponadto problemów społecznych takich, jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie lub zmiana stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Nie stoi ona również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stworzy konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje też na prawa pacjenta i prawa człowieka. Procedura stosowania rozważanej technologii nakłada wymóg informowania pacjenta o konieczności stosowania antykoncepcji (kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcji (metodę wysoce skuteczną, oraz metodę barierową) przez okres prowadzenia leczenia wismodegibem i 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku, mężczyźni muszą zawsze stosować prezerwatywę przez cały okres przyjmowania produktu leczniczego Erivedge® oraz przez okres 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku).

Decyzja o refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarzałyby konieczności dokonania zmian w prawie. Wiązałyby się jedynie z utworzeniem nowego programu zdrowotnego i włączeniem go do „Wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych”.

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu Erivedge® podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 35
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	tak
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	tak
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji wismodegibu przyczyni się do poprawy jakości życia chorych otrzymujących leczenie produktem leczniczym Erivedge®, a zatem wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niez zaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	<p>stosowanie technologii wymaga szczególnego informowania pacjenta o konieczności stosowania antykoncepcji; kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcji (metodę wysoce skuteczną, oraz metodę barierową) przez okres prowadzenia leczenia wismodegibem i 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku, mężczyźni muszą zawsze stosować prezerwatywę przez cały okres przyjmowania produktu leczniczego Erivedge® oraz przez okres 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku</p> <p>dotatkowo pacjenci powinni być poinformowani, iż nie wolno tego produktu leczniczego przekazywać innym osobom a niewykorzystane kapsułki po zakończeniu terapii powinny zostać natychmiast usunięte zgodnie z obowiązującymi przepisami</p>

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	brak

4.12. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji wismodegibu (produkt leczniczy Erivedge®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) w latach 2016-2019, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 roku.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2016-2019), zakładającego brak refundacji wismodegibu (produktu leczniczego Erivedge®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, oraz objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii w ramach programu lekowego
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2019), w którym wismodegib (produkt leczniczy Erivedge®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, oraz objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

4.12.1. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Liczebność populacji docelowej

Biorąc pod uwagę stopniową dynamikę kwalifikacji chorych do programu lekowego, oszacowano, że w kolejnych czterech latach terapią wismodegibem w ramach wnioskowanego programu lekowego zostanie objętych 55, 69, 33 oraz 34 chorych odpowiednio w 2016 r., 2017 r., 2018 r. oraz 2019 r. Należy zaznaczyć, że w ciągu pierwszych dwóch lat programem zostaną objęci chorzy, dla których do tej pory nie było aktywnej formy leczenia. Natomiast począwszy od trzeciego roku refundacji liczba chorych kwalifikowanych do terapii wismodegibem ulegnie zmniejszeniu, ponieważ do programu włączani będą jedynie nowozdiagnozowani pacjenci.

Wyniki z uwzględnieniem RSS:

Wydatki NFZ związane z realizacją scenariusza „istniejącego” wynoszą 39,54 tys. PLN, 40,87 tys. PLN, 42,58 tys. PLN oraz 44,26 tys. PLN w latach 2016-2019. Natomiast koszty związane z realizacją scenariusza „nowego”, tj. wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego przy uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka kształtują się na poziomie ██████████ w 2016 r., ██████████ w 2017 r., ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 r.

W przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach programu lekowego leczenia chorych z dmBCC oraz IaBCC (niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii) roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o ██████████ w 2016 r., ██████████ w 2017 r., ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki bez uwzględnienia RSS:

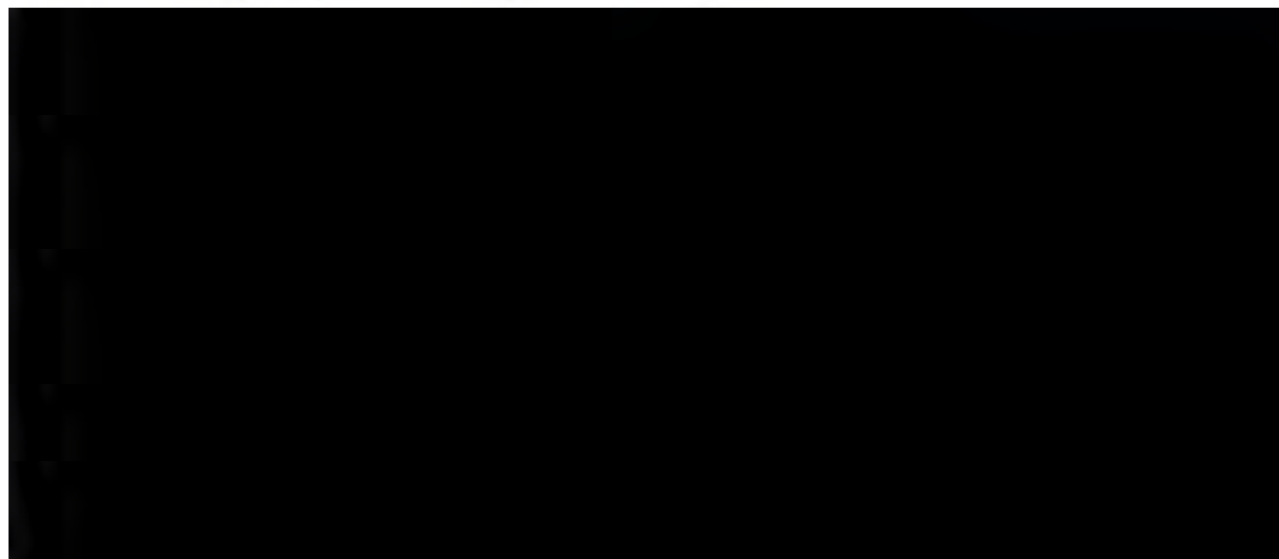
Wydatki NFZ związane z realizacją scenariusza „istniejącego” wynoszą 39,54 tys. PLN, 40,87 tys. PLN, 42, 58 tys. PLN oraz 44,26 tys. PLN w latach 2016-2019. Natomiast koszty związane z realizacją scenariusza „nowego”, tj. wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego kształtują się na poziomie ██████████ w 2016 r., ██████████ w 2017 r., ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 r.

W przypadku wprowadzenia refundacji wismodegibu w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego oraz objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o ██████████ w 2016 r., ██████████ w 2017 r., ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki bez uwzględnienia RSS vs wyniki z uwzględnieniem RSS:

Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wskazują, że wydatki NFZ zmniejszą się łącznie o ██████████ (o ██████████, ██████████, ██████████ oraz ██████████ odpowiednio w 2016, 2017, 2018 oraz 2019 roku) w czteroletnim horyzoncie czasowym (czyli w ciągu trwania pierwszej oraz drugiej decyzji refundacyjnej) w porównaniu do wyników bez uwzględnienia RSS. Wykres 7 zawiera zestawienie wydatków inkrementalnych NFZ porównujących wyniki BIA z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Wykres 7
Zestawienie wydatków inkrementalnych NFZ – brak RSS vs uwzględnienie RSS



Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erivedge® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 36
Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
	2016	2017	2018	2019
Z uwzględnieniem RSS				
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████
Scenariusz minimalny	████████	████████	████████	████████
Scenariusz maksymalny	████████	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS				
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████
Scenariusz minimalny	████████	████████	████████	████████
Scenariusz maksymalny	████████	████████	████████	████████

4.12.2. Wniosek końcowy

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)” pozwoli na objęcie opieką grupę chorych na zaawansowaną chorobę, związaną nie tylko ze złym rokowaniem ale również, z powodu specyfiki obrazu klinicznego (rany, owrzodzenia i deformacje występujące często w obrębie głowy i szyi) niosącą dodatkowe cierpienie spowodowane społeczną izolacją. Wismodegib będzie stosowany jako ostatnia linia

leczenia, tj. u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod uznawanych za standard terapii – leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Wismodegib jest pierwszą terapią zarejestrowaną w tym wskazaniu. Obecnie polscy chorzy mogą liczyć jedynie na leczenie o charakterze wspomagającym a w wybranych przypadkach podejmuje się próby stosowania terapii o niewykazanej w tej grupie chorych skuteczności i bezpieczeństwie, np. chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz terapii fotodynamicznej, czy też leczenia miejscowego (które zgodnie z warunkami rejestracji i rekomendacjami klinicznymi nie powinny być stosowane w BCC wysokiego ryzyka). Prospektywne badania kliniczne wykazały, że zastosowanie wismodegibu pozwala uzyskać długotrwałą remisję choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Refundacja wnioskowanego leku pozwoliłaby zatem na wypełnienie istotnej luki terapeutycznej (*unmet need*). Istotny jest również fakt, że efektywność kliniczna wismodegibu została już uznana przez europejskie i amerykańskie gremia naukowe (ESMO i NCCN), które rekomendują stosowanie tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Erivedge® w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ nie jest obecnie dostępna ani refundowana w docelowej populacji chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym.

Należy podkreślić, że proponowany przez Wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka pozwala na obniżenie kosztów związanych z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Erivedge® o [REDACTED] w okresie obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji (lata 2016-2017) oraz o [REDACTED] w okresie obowiązywania drugiej decyzji o refundacji w porównaniu do wyników bez uwzględnienia RSS.

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1. Opis wnioskowanego programu lekowego

WISMODEGIB W LECZENIU CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO (ICD-10 C 44)*		
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawanokomórkowego (BCC) przy wykorzystaniu substancji czynnej wismodegib</p> <p>Kwalifikacja do programu musi być przeprowadzona przez , powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. interdyscyplinarny Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Podstawanokomórkowego Skóry, w skład którego wchodzi: onkolog kliniczny, chirurg onkologiczny lub chirurg plastyczny, radioterapeuta oraz dermatolog</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawanokomórkowego lub objawowego raka podstawanokomórkowego z przerzutami odległymi; u pacjentów, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowotwór musi być uznany za nieoperacyjny bądź muszą występować przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub ▪ przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym lub ▪ inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, 	<p>1. Wismodegib</p> <p>Wismodegib jedna kapsułka 150 mg, raz na dobę.</p> <p>Modyfikowanie dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia wismodegibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub objawowego raka podstawanokomórkowy z przerzutami; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 10) test ciążyowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 11) ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala); 12) badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych, dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych; 13) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe lub dokumentacja fotograficzna muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;

<p>powieki, gałki ocznej; bądź konieczność amputacji kończyny);</p> <ul style="list-style-type: none"> - nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana; - w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego; <ol style="list-style-type: none"> 2) stan sprawności 0-2 wg ECOG; 3) wykluczenie współistnienia innych nowotworów złośliwych tzn. stanu po leczeniu lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym (niezależnie od odpowiedzi na leczenie) albo nieuzyskanie całkowitej remisji po leczeniu o założeniu radykalnym; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (GGN) lub, w przypadku pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta, nieprzekraczające trzykrotności GGN; - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie GGN; b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2,0 mg/dL; c) stężenie hemoglobiny powyżej 8,5 g/dl; d) liczba płytek krwi co najmniej 1000/μl; 5) kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą spełniać wymogi antykoncepcji zawarte w Programie zapobiegania ciąży Erivedge. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Obecność przeciwwskazań do zastosowania wismodegibu, którymi są: <ol style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; b) ciąża lub karmienie piersią; c) nieprzestrzeżenie zaleceń Programu zapobiegania ciąży Erivedge przez kobiety w wieku rozrodczy i mężczyzn; d) jednoczasowe stosowanie dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>7) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni);</p> <p>8) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się: W czasie 6 pierwszych tygodni leczenia a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni - przed decyzją o kontynuowaniu leczenia. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki krwi.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala) nie rzadziej niż co 8 tyg. oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby; 2) badania KT lub MR odpowiedniego obszaru w przypadku miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Dla oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy: Progresję choroby stwierdza się w przypadku zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1.</p> <p>U pacjentów z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1; 2) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>4. Monitorowanie programu</p>
---	---

<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wismodegib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;3) działania niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie z zastosowaniem wismodegibu;4) rezygnacja pacjenta z dalszego leczenia;5) informacja o wyłączeniu chorego z programu przekazywana jest przez lekarza do Zespołu Koordynującego włącznie z datą zakończenia leczenia.		<ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	---

***UWAGA:** Przedstawiono opis programu w ostatniej wersji dostępnej w okresie opracowywania analiz (maj 2015). Po złożeniu wniosku o objęcie refundacją opis programu mógł podlegać zmianom na etapie konsultacji z Ministrem Zdrowia.

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Częstość stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii	14
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Erivedge®	16
Tabela 3. Zapadalność i umieralność na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) w 2012 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [10]	17
Tabela 4 Zapadalność i rozpowszechnienie zaawansowanych NMSC w 2010 r. wg <i>Dacosta Byfield 2013</i> [5]	19
Tabela 5 Liczba ludności w Polsce w podziale na grupy wiekowe [7]	20
Tabela 6 Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym nieczerniakowym nowotworem skóry oraz przerzutowym nieczerniakowym nowotworem skóry w Polsce	21
Tabela 7 Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym BCC oraz BCC z przerzutami w Polsce.....	21
Tabela 8 Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wismodegibem w ramach programu lekowego	22
Tabela 9 Oszacowanie populacji docelowej (dmBCC, laBCC)	24
Tabela 10 Zestawienie oszacowań liczebności populacji	25
Tabela 11 Udziały uwzględnionych schematów – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	26
Tabela 12 Oszacowania pomocnicze w oparciu o dane zagregowane dla Niemiec, Francji oraz Wielkiej Brytanii	30
Tabela 13 Dynamika kwalifikacji do programu lekowego w pierwszych dwóch latach po rozpoczęciu refundacji wismodegibu.....	31
Tabela 14 Liczba osób miesięcznie kwalifikowanych do programu lekowego z udziałem wismodegibu w latach 2016-2019	32
Tabela 15 Udziały uwzględnionych schematów - scenariusz „nowy”	33
Tabela 16 Wyznaczenie ceny hurtowej brutto, limitu finansowania oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Erivedge® - bez uwzględnienia RSS.....	35
Tabela 17 Koszt roczny terapii wismodegibem jednego chorego, uzależniony od miesiąca, w którym nastąpiła kwalifikacja do programu, bez uwzględnienia RSS [PLN].....	36
Tabela 18 Koszt roczny diagnostyki oraz monitorowania w ramach programu lekowego jednego pacjenta - koszt uzależniony od miesiąca, w którym nastąpiła kwalifikacja do programu [PLN]	37
Tabela 19 Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	39
Tabela 20 Roczny koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w okresie przed włączeniem do programu lekowego	40
Tabela 21 Koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w okresie przed włączeniem do programu lekowego – pacjenci włączeni do programu w danym roku [PLN]	41
Tabela 22 Koszt roczny zindywidualizowanego leczenia paliatywnego po zakończeniu udziału w programie lekowym, uzależniony od miesiąca, w którym nastąpiła kwalifikacja do programu [PLN].....	41

.....	43
Tabela 24 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	44
Tabela 25 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego –scenariusz „nowy”	44
Tabela 26 Aktualne wydatki budżetu NFZ związane z leczeniem populacji chorych z dmBCC oraz laBCC (rok 2015) [PLN]	45
Tabela 27 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Erivedge® – analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS	46
Tabela 28 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Erivedge® – analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS	48
Tabela 29 Oszacowanie populacji docelowej (dmBCC, laBCC) – scenariusz minimalny	50
Tabela 30 Oszacowanie populacji docelowej (dmBCC, laBCC) – scenariusz maksymalny	51
Tabela 31 Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz minimalny (z uwzględnieniem RSS)	52
Tabela 32 Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz maksymalny (z uwzględnieniem RSS)	53
Tabela 33 Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz minimalny (bez uwzględnienia RSS)	55
Tabela 34 Wyniki scenariuszy skrajnych - scenariusz maksymalny (bez uwzględnienia RSS)	56
Tabela 35 Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	59
Tabela 36 Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	63

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia wismodegibem we Francji, Niemczech oraz Wielkiej Brytanii	28
Wykres 2 Dynamika kwalifikacji w oparciu o dane dla Niemiec, Francji oraz Wielkiej Brytanii oraz najlepiej dopasowana linia trendu	29
Wykres 3 Wpływ refundacji produktu leczniczego Erivedge® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	47
Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS	49
Wykres 5 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (z uwzględnieniem RSS)	54
Wykres 6 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – zmiana wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej (bez uwzględnienia RSS)	57
Wykres 7 Zestawienie wydatków inkrementalnych NFZ – brak RSS vs uwzględnienie RSS	63

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”	14
---	----

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (stan na 2014.12.19): http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf
2. Badanie **ERIVANCE**:
 - a. Sekulic, A., Migden, M.R., Oro, A.E., Dirix, L., Lewis, K.D., Hainsworth, J.D., Solomon, J.A., Yoo, S., Arron, S.T., Friedlander, P.A., Marmur, E., Rudin, C.M., Chang, A.L., Low, J.A., Mackey, H.M., Yauch, R.L., Graham, R.A., Reddy, J.C., and Hauschild, A. (2012): Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 366:2171-2179. (wyniki dla analizy głównej)
 - b. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00833417 - Ostatni dostęp w dniu 24.04.2014 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00833417>) (wyniki dla analizy głównej, jakość życia)
 - c. EMA Erivedge® Assessment report 25 April 2013 EMA/297688/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (www.ema.europa.eu/human/WC500146820.pdf) (wyniki dla analizy głównej)
 - d. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): ERIVANCE BCC study update, 48th Annual Asco Meeting, Chicago 2012, June 1-6: P8579 (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 6 miesięcy)
 - e. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Efficacy and safety of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 12 months update of the ERIVANCE BCC study, ESMO Congress Vienna, 2012, 26th September – 2nd October: P1112 2012 (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 12 miesięcy)
 - f. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Long term safety and efficacy of Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 18 month update of the pivotal ERIVANCE BCC study (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 18 miesięcy)
 - g. Sekulic A., Migden MR, Oro AE, et al. Long term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 24 month update of the pivotal ERIVANCE BCC study (poster konferencyjny) (wyniki dla 24 miesięcy)
 - h. Schadendorf D, Migden MR, Oro AE, et al. Vismodegib in advanced basal cell carcinoma: 24 month ERIVANCE update (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 24 miesięcy)
 - i. Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ: Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. *Future Oncol* 2014, 10: 927-936.- wyniki dla 24 miesięcy)
 - j. Dreno B, Basset-Seguín N, Caro I, Yue H, Schadendorf D: Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist* 2014, 19: 790-796 (wyniki dodatkowe)
 - k. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao C et al.: Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol* 2014, 32. (abstrakt, (poster - dane nieupublicznione, przesłane przez Złeceniodawcę) (wyniki dla 30 miesięcy (final analysis))
3. Charakterystyka produktu leczniczego – Erivedge® ostatnia aktualizacja w dniu 16 lutego 2015 r. (aktualna) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Ostatni dostęp w dniu 04.05.2015].

4. Deja M, Teresiak E, Buczyńska-górna M, Analysis of the appearance of different histological types of basal cell carcinoma, localization of the lesions, the age and sex of patients, *Postępy Dermatologii i Alergologii XXI*; 2004/5
5. Dacosta Byfield S., Chen D., Mi Yim Y., Reyes C., Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States; *Arch Dermatol Res.* 2013; 305: 845–850.
6. [REDACTED]
7. GUS. Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (stan na: 2014.12.08)
8. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 2014.12.11): <http://www.nfz.gov.pl/>
9. [REDACTED]. Wismodegib (Erivedge®) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry - analiza ekonomiczna. Kraków 2015: Instytut Arcana (praca niepublikowana)
10. Krajowa Baza Danych Nowotworowych – Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii (stan na dzień 30.04.2015 r.): <http://85.128.14.124/krn/>
11. Lewis KD, Sekulic A, Hauschild A, Migden MR et. al. Wismodegib in the treatment of patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) and distant metastases: Survival in the pivotal phase II and phase I studies. 2014 ASCO Annual Meeting - Poster Highlights Session, Melanoma/Skin Cancers. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9012)
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).
13. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. *DZ. URZ. Min. Zdr.* 2014.45. (*Załącznik nr 2. Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Podstawie Pozwoleń Wydanych przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską*)
14. Opinia eksperta klinicznego [REDACTED] (konsultacje w okresie wrzesień-listopad 2013)
15. Opinia eksperta klinicznego – [REDACTED] (konsultacje w okresie wrzesień-listopad 2013)
16. Opinia eksperta klinicznego – [REDACTED] (konsultacje w okresie wrzesień-listopad 2013)
17. Pabiańczyk P, Cieślik K, Tuleja T., Metody leczenia raka podstawnokomórkowego skóry, *Chirurgia Polska* 2011, 13, 1, 48–58.
18. Podsumowanie wyników badania ankietowego oraz danych z kart pacjentów (okres gromadzenia danych wrzesień-listopad 2013)
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego,

- wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
 21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology,
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX43 (stan na 2014.12.29)
 22. Włodarkiewicz A., Kozicka D., Michajłowski I., Sobjanek M., Niekra M., Nałęcz D. Rak skóry – analiza epidemiologiczna, kliniczna i wyników leczenia chirurgicznego 1406 chorych. *Przegl Dermatol* 2011 98, 104-111.
 23. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień („Katalog zakresów świadczeń”).
 24. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
 25. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia”).
 26. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Katalog świadczeń odrębnych”).
 27. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
 28. Załącznik nr 6 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień („Wykaz świadczeń gwarantowanych realizowanych w warunkach ambulatoryjnych psychiatrycznych i leczenia środowiskowego (domowego) oraz warunki realizacji tych świadczeń”). Dz.U.13.1386
 29. Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Katalog zakresu ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych”).
 30. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”).
 31. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia”).

32. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
33. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
34. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.