



IGNORANTIA NOCET

Cotellic[®] (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem
w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych
na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka
wykazującego mutację V600 genu *BRAF*

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.

ul. Rejtana 17/5

02 - 516 Warszawa

Tel. 22 542 41 54

E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 23 września 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 23 września 2016 r. analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1219.2016.3.BR. Pierwotnie analiza została zakończona 20 kwietnia 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Wnioski końcowe
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o. która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	16
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	16
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	22
2.6. Analiza kosztów	22
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	24
2.8. Wydatki budżetowe	25
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	25
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	26
3. Analiza wrażliwości	35
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	62
5. Aspekty etyczne i społeczne	62

6. Założenia i ograniczenia	63
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	64
8. Załącznik	66
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	66
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	67
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	70
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	72
9. Spis tabel	73
10. Spis rysunków	74
11. Bibliografia.....	76

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BRAF	ang. <i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i> – kinaza serynowo-treoninowa protoonkogenu
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAB	dabrafenib
KOB	kobimetytib
KOB+WEM	kobimetytib w skojarzeniu z wemurafenibem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
UCZ	urzędowa cena zbytu
WEM	wemurafenib

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*. Dodatkowo w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy społecznej (uwzględniającej koszty pośrednie). Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej. Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku 2017 do końca 2018 roku (dalej okres od początku stycznia 2017 roku do końca grudnia 2017 roku określano jako I rok horyzontu czasowego, natomiast okres od początku stycznia 2018 roku do końca grudnia 2018 roku jako II rok horyzontu czasowego analizy).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* (ang. *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase – kinaza serynowo-treoninową protoonkogenu*). Ponadto, wniosek refundacyjny dotyczy chorych uprzednio nieleczonych (I linia leczenia). Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie danych pochodzących z Krajowego rejestru Nowotworów oraz publikacji: *Koseła 2011, Rutkowski 2013, Skórzewska 2011, Corrie 2011, Sekulović 2015, Ługowska 2012, AWA Pembrolizumab* oraz informacji od ekspertów klinicznych.

Udziały w rynku jakie osiągnie lek Cotellic® w kolejnych latach po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

- ⊗ kosztów leków podawanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia;
- ⊗ kosztów podania leków;
- ⊗ kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- ⊗ kosztów leczenia wspomagającego,
- ⊗ kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W perspektywie społecznej uwzględniono dodatkową kategorię kosztową - koszty pośrednie.

Szczegółowy opis metodyki oraz wyniki wykonanego oszacowania kosztów zawarto w *Analizie ekonomicznej* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych uzyskanych w wyniku badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, charakterystyk produktów leczniczych, zapisów wnioskowanego *Programu Lekowego* oraz publikacji naukowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych)*, oraz danych refundacyjnych NFZ. Cenę jednostkową kobimetynibu uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

Wydatki płatnika publicznego (stanowiące łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki

płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej oraz parametrów uwzględnionych w ramach *Analizy ekonomicznej*.

WYNIKI

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych KOB nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne. [REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki w perspektywie płatnika publicznego są zbliżone do wydatków w perspektywie wspólnej i w perspektywie społecznej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce, decyzji o finansowaniu leku Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym. Cotellic® (kobimetynib) będzie stanowić nowy standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu. W związku z wydaniem decyzji refundacyjnej około 245 chorych rocznie uzyska dostęp do leczenia przy pomocy nowoczesnej i skutecznej terapii. Wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* (rozdział 8.2).

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cotellic® (kobimetynib) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie danych pochodzących z *Krajowego Rejestru Nowotworów* [15], publikacji: *Koseła 2011* [12], *Rutkowski 2013* [23], *Skórzewska 2011* [24], *Corrie 2011* [6], *Sekulović 2015* [11], *Ługowska 2012* [16], *AWA Pembrolizumab* [2] oraz informacji od ekspertów klinicznych (zamieszczonych w *Analizie klinicznej* [14] stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego).
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od 2017 roku.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia wnioskowanej technologii (KOB+WEM) po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej technologii.
-

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* [3] oszacowano koszty terapii technologią wnioskowaną (KOB+WEM) oraz pozostałych opcji terapeutycznych (WEM). Dodatkowo wyznaczono koszty terapii niewskazanych w analizie ekonomicznej (DAB).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika, w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika, w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem 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* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [22], horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku 2017 roku do końca 2018 roku. W przypadku programów lekowych, gdzie występują ściśle określone reguły leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać w okresie pierwszych dwóch lat trwania programu. Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [26], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [22], dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [27]). Dodatkowo przedstawiono wyniki w perspektywie wspólnej (przedstawiającej wydatki chorego i płatnika publicznego) oraz społecznej (przedstawiającej wydatki chorego i płatnika publicznego z uwzględnieniem kategorii kosztów pośrednich).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]).

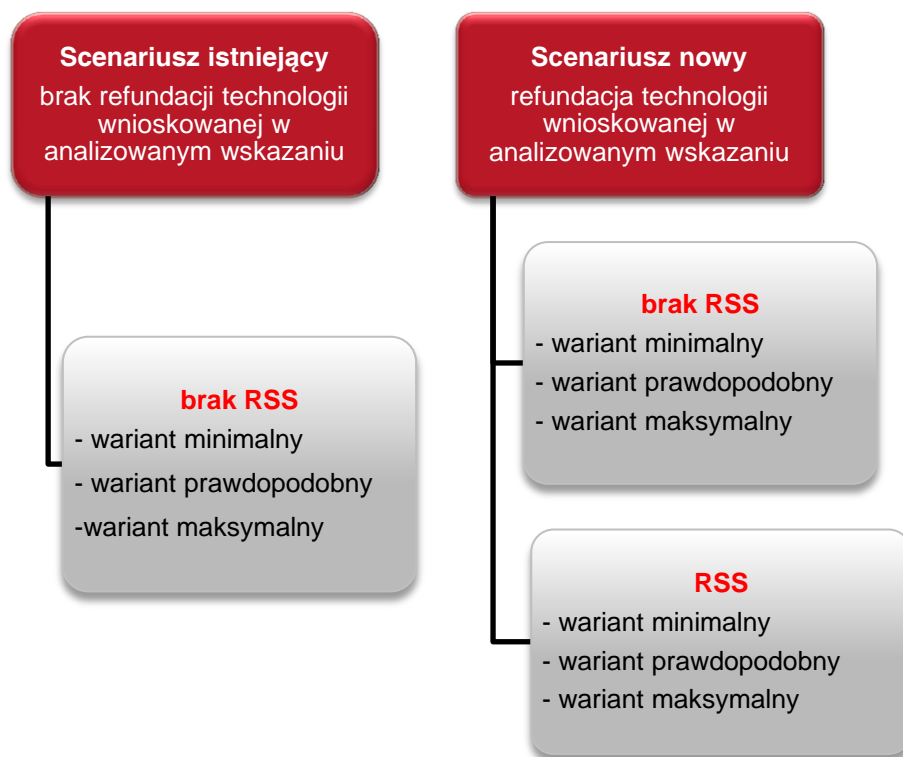
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w ramach wnioskowanego *Programu Lekowego* [7]. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w nowej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na wydatki we wszystkich perspektywach, wyznaczony został jako różnica pomiędzy poszczególnymi wariantami scenariuszy.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

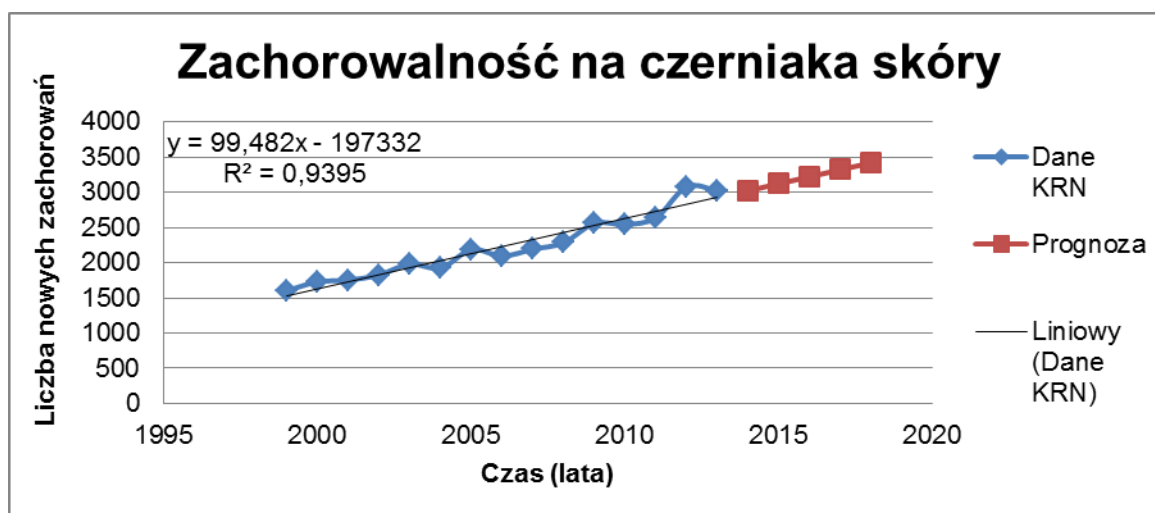
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Aby wyznaczyć populację, w której KOB może być stosowany, wykorzystano najbardziej aktualne dane dotyczące zarejestrowanych i obecnie refundowanych wskazań dla leku Cotellic®.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Cotellic®* [4], KOB jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z WEM w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*.

Populację docelową, która może być leczona KOB wyznaczono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [15]. Liczbę zachorowań na czerniaka skóry (kod C43 według klasyfikacji ICD-10) w wieku od 15 roku życia w latach od 1999 do 2013 oraz dopasowaną do danych prostą regresji wraz z oszacowanym współczynnikiem determinacji przedstawia poniższy wykres.

Rysunek 2.
Zmiany liczby zachorowań na czerniaka skóry



Według doniesień naukowych mutacja genu *BRAF* występuje u około 50% chorych na czerniaka, przy czym u 90% z tych chorych występuje mutacja V600 genu *BRAF* [24, 9]. Stopień zaawansowany (miejscowo zaawansowany lub obecność przerzutów) rozpoznaje się u ok. 20% nowo diagnozowanych chorych [24, 23], ponadto 10% chorych

zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach choroby będzie miało progresję do stadium zaawansowanego [2,23].

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie wielkości populacji dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w latach 2014-2018.

Tabela 1.
Prognozowana zapadalność na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* (populacja badana)

Rok	Oszacowana populacja
2014	381
2015	394
2016	406
2017	419
2018	431

W wariacie podstawowym przyjęto, że mutacja genu *BRAF* występuje u 50% chorych z czego u 90% z tych chorych występuje mutacja V600 genu *BRAF* [24, 9], a 20% nowo rozpoznanych chorych ma chorobę zaawansowaną [24, 23].

Wariant minimalny różni się od wariantu podstawowego założeniem dotyczącym odsetka chorych, u których zdiagnozowano mutację *BRAF*. W wariacie minimalnym przyjęto na podstawie publikacji *Ługowska 2012*, że mutacja *BRAF* występuje w 45% przypadków [16].

W wariacie maksymalnym przyjęto konserwatywnie na podstawie publikacji *Sekulović 2015* [11], że zaawansowaną chorobę ma 32% chorych nowo diagnozowanych.

Oszacowaną populację chorych w horyzoncie analizy, w podziale na warianty zestawia poniższa tabela.

Tabela 2.
Oszacowana wielkość populacji obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w horyzoncie analizy

	■	■
	■	■
	■	■

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Cotellic®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [4]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 2).

Populację docelową stanowią chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni. Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych niemal wszyscy chorzy z populacji docelowej otrzymują obecnie inhibitory BRAF w pierwszej linii leczenia (aktualnie inhibitory *BRAF* stosowane są jako leczenie z wyboru u chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF*). Chorzy mogą otrzymywać terapię, w której skład wchodzi inhibitory BRAF, tylko raz w całej historii leczenia. Ponadto KOB nie może być podany choremu, który kiedykolwiek wcześniej był leczony inhibitorami BRAF. W związku z powyższym wnioskowaną populację stanowią chorzy uprzednio nieleczeni.

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie kobimetyrib nie jest w Polsce refundowany. Mając na uwadze wysokie koszty terapii przyjęto, że niewielu chorych może obecnie stosować terapię. Wobec czego przyjęto, że obecnie kobimetyrib nie jest stosowany i populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana jest zerowa.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników ankiety eksperckiej [14] oraz oszacowań przedstawionych w rozdziale 2.5.1. W poniższych tabelach zaprezentowano odsetki chorych leczonych poszczególnymi technologiami medycznymi w scenariuszu istniejącym i nowym.

Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych

[REDACTED]

[Redacted text block]

Liczbę chorych z populacji docelowej, którzy będą kwalifikowali się do aktywnego leczenia zestawiono w tabeli poniżej. W związku z tym populacja leczona BSC w przypadku wydania decyzji refundacyjnej pozostanie bez zmian (nie będzie różniła scenariuszy analizy).

Tabela 3.
Liczba chorych z populacji docelowej, która może być poddana aktywnemu leczeniu

Liczba chorych	I rok refundacji- 2017	II rok refundacji- 2018
Wariant minimalny	323	332
Wariant prawdopodobny	359	369
Wariant maksymalny	449	462

Należy zwrócić uwagę, że refundacja kobimetynibu nie spowoduje istotnej zmiany w ilości chorych stosujących chemioterapię. Niewielka różnica w populacji chorych stosujących chemioterapię wynika w większym stopniu z corocznego wzrostu zachorowań na czerniaka. Uznano, że koszty leczenia chemioterapią będą miały marginalny wpływ na wyniki analizy i nie zostały uwzględnione w oszacowaniach wydatku płatnika.

Tabela 4.
Odsetek chorych leczonych obecnie poszczególnymi technologiami medycznymi w części populacji docelowej, która może być poddana aktywnemu leczeniu

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

Tabela 5.
Prognozowane udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych w części populacji docelowej, która może być poddana aktywnemu leczeniu

Oszacowanie populacji chorych korzystających z poszczególnych technologii medycznych w scenariuszu istniejącym i nowym zawierają poniższe tabele.

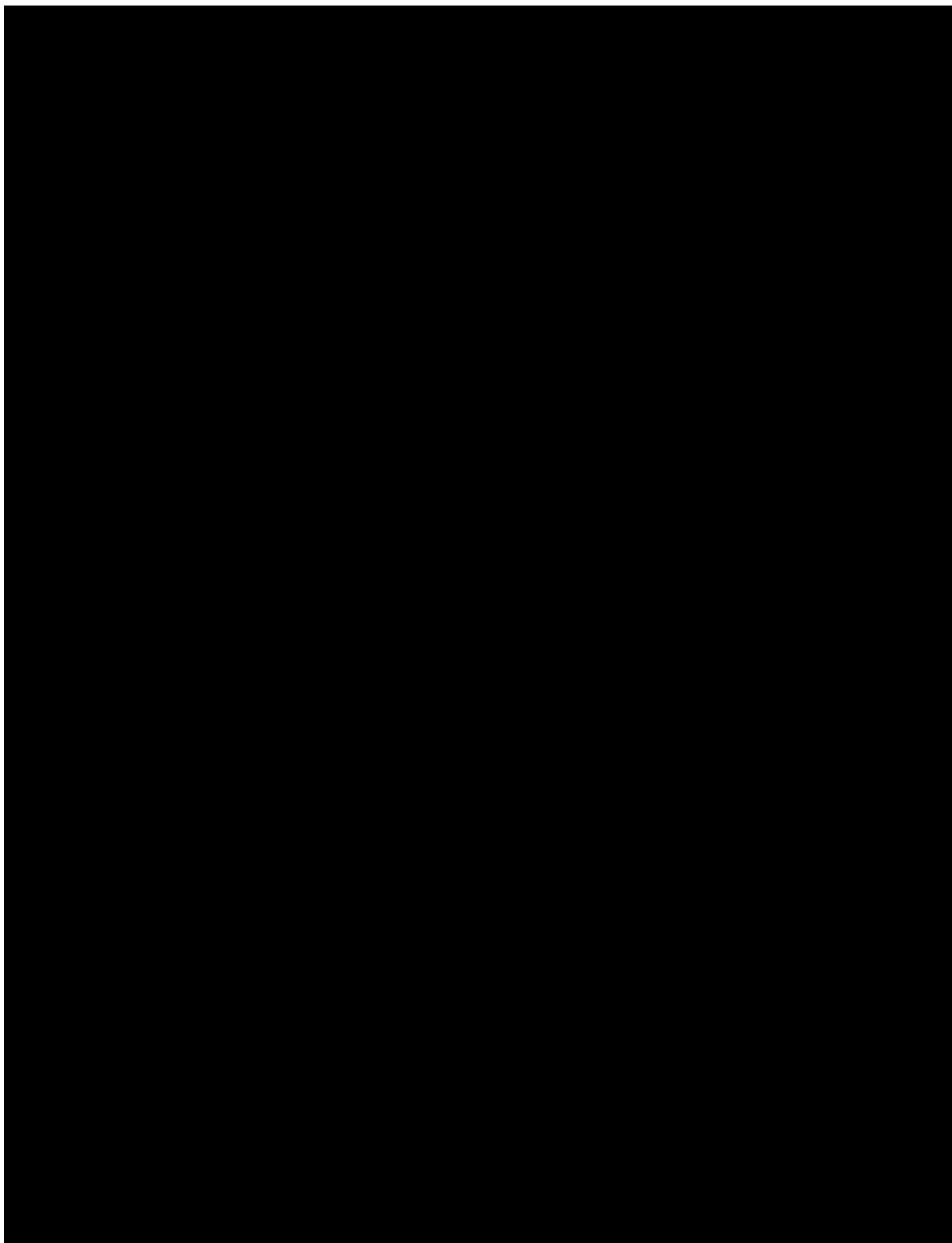
Tabela 6.
Populacja chorych leczonych poszczególnymi technologiami medycznymi w scenariuszu istniejącym

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

Tabela 7.
Prognozowana populacja chorych leczonych poszczególnymi technologiami medycznymi w scenariuszu nowym

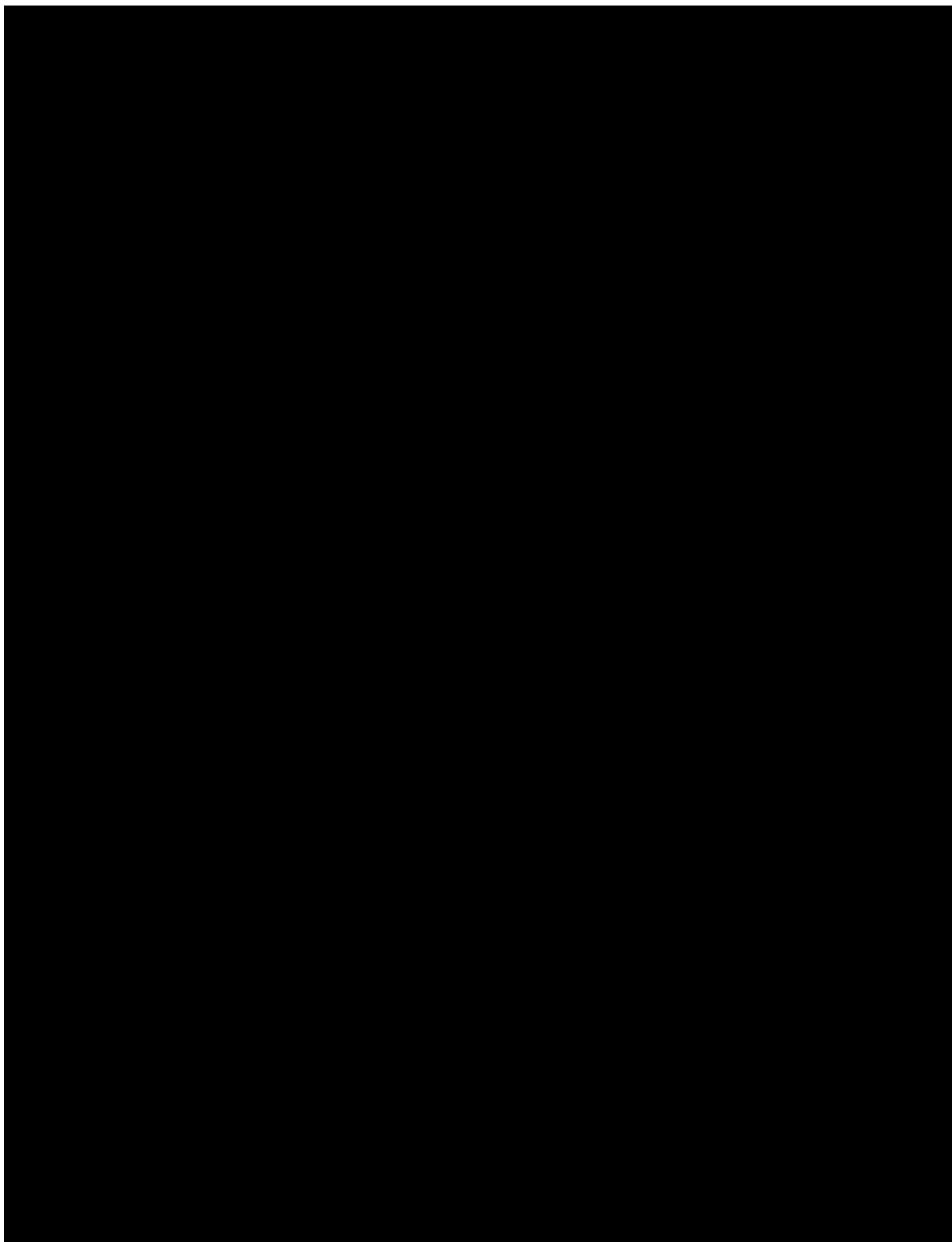
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Schematy oszacowania populacji leczonej poszczególnymi technologiami medycznymi podsumowano na poniższych diagramach.



Rysunek 3.

Etapy szacowania wielkości populacji docelowej w pierwszym (rok 2017) i drugim (rok 2018) roku analizy, dla wariantu prawdopodobnego analizy BIA w scenariuszu istniejącym (brak refundacji kobimetynibu).



Rysunek 4.
Etapy szacowania wielkości populacji docelowej w pierwszym (rok 2017) i drugim

(2018) roku analizy, dla wariantu prawdopodobnego w scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna dla kobimetynibu).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji kobimetynibu, lek ten nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów uwzględniono analogicznie jak w *Analizie ekonomicznej* [3]. Dokładne oszacowania, metodyka oszacowań, źródła danych i zestawienia tabelaryczne oszacowanych kosztów zostały przedstawione w *Analizie ekonomicznej* [3], która stanowi integralną część wniosku refundacyjnego.

Jedyną kategorią kosztową rozpatrywaną w niniejszej analizie, a nie rozpatrywaną w *Analizie ekonomicznej* [3] były koszty leczenia dabrafenibem w monoterapii. Koszty monoterapii dabrafenibem modelowano na podstawie wykazanych w *Analizie ekonomicznej* efektów zdrowotnych dla monoterapii wemurafenibem. Oszacowania dokonano w oparciu o założenie, że WEM oraz DAB mają podobny PFS (w przybliżeniu czas podawania leku), taką samą skuteczność kliniczną (mają tożsame wyniki dla wszystkich punktów końcowych). Założenia dokonano na podstawie publikacji *Menzies 2014* [18] (w publikacji wskazano, iż długość PFS dla terapii DAB jest porównywalna do długości PFS dla terapii WEM). Ze względu na to, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają marginalny wpływ na wyniki analizy, założono również, iż profil bezpieczeństwa dla terapii DAB oraz dla terapii WEM w monoterapii jest porównywalny.

Koszty terapii WEM (przedstawiony w *Analizie ekonomicznej* [3]) różni się od DAB kosztem leku oraz kosztem monitorowania chorego leczonego w programie lekowym. Cenę dabrafenibu przyjęto w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń-grudzień 2015 [8], a dawkowanie (300 mg na dobę) na podstawie ChPL [5]. Schemat dawkowania w Programie lekowym: Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43) jest zgodny z dawkowaniem wskazanym w ChPL. Koszt monitorowania wyceniono na podstawie

Zarządzenia Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [28]. Wycenę tygodniowego kosztu leczenia czerniaka skóry dabrafenibem w programie lekowym oraz kosztu monitorowania zestawiają poniższe tabele.

Tabela 8.
Dawkowanie i koszt leczenia dabrafenibem

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Koszt dobowy leku (PLN)	Koszt leku w cyklu 28 dniowym (PLN)	Tygodniowy koszt leku (PLN)
Dabrafenib	300	834,64	23 369,89	5 842,47

Tabela 9.
Koszty monitorowania przy leczeniu dabrafenibem

Substancja	Roczna wycena punktowa (pkt)	Koszt jednego punktu (PLN)	Koszt roczny (PLN)	Koszt w cyklu 28 dniowym (PLN)	Koszt tygodniowy (PLN)
Dabrafenib	116,60	52,00	6 063,20	464,80	116,20

Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych [14] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty leczenia chemioterapią uznano za nieróżniące i nie były one uwzględniane w dalszej części analizy (jest to podejście konserwatywne, zawyżające inkrementalny wpływ na budżet płatnika).

Tabela 10.
Całkowite koszty różniące analizowane technologie w cyklu leczenia, w podziale na kategorie kosztowe w perspektywie płatnika publicznego

	Koszt w cyklu (28 dni)		
	KOB+WEM bez RSS	WEM	DAB
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt BSC w stanie PFS (PLN)	170,68	170,68	170,68

	Koszt w cyklu (28 dni)		
	KOB+WEM bez RSS	WEM	DAB
Koszt podania i monitorowania (PLN)	508,37	508,37	568,80
Koszt leczenia po progresji (PLN)	15 045,47	15 045,47	15 045,47
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	3,51	19,54	19,54

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych dotyczących parametrów kosztowych przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [3] stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego. Pozostałe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Parametry analizy

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja chorych na czerniaka skóry	Rozdział 2.5.1	<i>Oszacowanie własne na podstawie danych KRN</i> [15]
Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych z zaawansowanym, przerzutowym czerniakiem	20%	<i>Corrie 2014</i> [6], <i>Rutkowski 2013</i> [23], <i>Skórzewska 2011</i> [24]
Odsetek chorych zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach mających progresję choroby do stanu zaawansowanego lub przerzutowego	10%	<i>Rutkowski 2013</i> [23], <i>AWA Pembrolizumab</i> [2]
Odsetek chorych z zaawansowanym, przerzutowym czerniakiem - wariant maksymalny	32%	<i>Sekulović 2015</i> [11]
Odsetek chorych z mutacją BRAF	50%	<i>Koseła 2011</i> [12], <i>Skórzewska 2011</i> [24]
Odsetek chorych z mutacją BRAF- wariant minimalny	45%	<i>Ługowska 2012</i> [16]
Odsetek z mutacją BRAF V600 wśród chorych z mutacją BRAF	90%	<i>Skórzewska 2011</i> [24]
Odsetki chorych stosujących poszczególne interwencje w populacji docelowej	Rozdział 2.5.4	<i>Ankieta wśród ekspertów klinicznych</i> [14]
Prognozowane udziały poszczególnych interwencji w populacji docelowej	Rozdział 2.5.4	<i>Ankieta wśród ekspertów klinicznych</i> [14]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt terapii dabrafenibem w 28 dniowym cyklu leczenia (PLN)	23 369,89	Oszacowanie na podstawie danych refundacyjnych NFZ [8] oraz ChPL Tafinlar® [5]
Koszt monitorowania chorego leczonego dabrafenibem przez 28 dni (PLN)	464,80	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [28]
Koszty różniące rozpatrywane technologie w cyklu leczenia	Tabela 10	Dokładny opis oszacowania oraz materiały źródłowe przedstawiono w Analizie ekonomicznej [3]

2.8. Wydatki budżetowe

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej analizowano biorąc pod uwagę rozpatrywane kategorie kosztowe oraz obecnie refundowane technologie w omawianym wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 2.6. oraz ze względu na wykazany w *Analizie ekonomicznej* [3] sumaryczny koszt zastosowania chemioterapii, który jest znacznie niższy od łącznych kosztów terapii z wykorzystaniem pozostałych dostępnych w populacji docelowej technologii medycznych założono, że wydatki na leczenie chorych chemioterapią nie stanowią wydatku różniącego omawiane scenariusze i nie zostały one uwzględnione w dalszej części analizy. Poniższe tabele zestawiają aktualne wydatki na leczenie chorych z populacji docelowej w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej oraz

perspektywie społecznej. Aktualne wydatki na wnioskowaną technologię medyczną są zerowe (brak refundacji).

Tabela 12.
Aktualne wydatki budżetowe ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej (mln PLN)

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, perspektywie wspólnej oraz perspektywie społecznej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie, instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny). Prognozowane wydatki budżetowe zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18.
Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie społecznej bez uwzględnienia RSS (mln PLN)

Kod	2020		2021		2022		
	Wydatki	Dotacje	Wydatki	Dotacje	Wydatki	Dotacje	Dotacje
Wydatki budżetowe							
01.01.01	0	0	0	0	0	0	0
01.01.02	0	0	0	0	0	0	0
01.01.03	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki budżetowe z dotacji							
01.01.01	0	0	0	0	0	0	0
01.01.02	0	0	0	0	0	0	0
01.01.03	0	0	0	0	0	0	0

[Redacted text block]

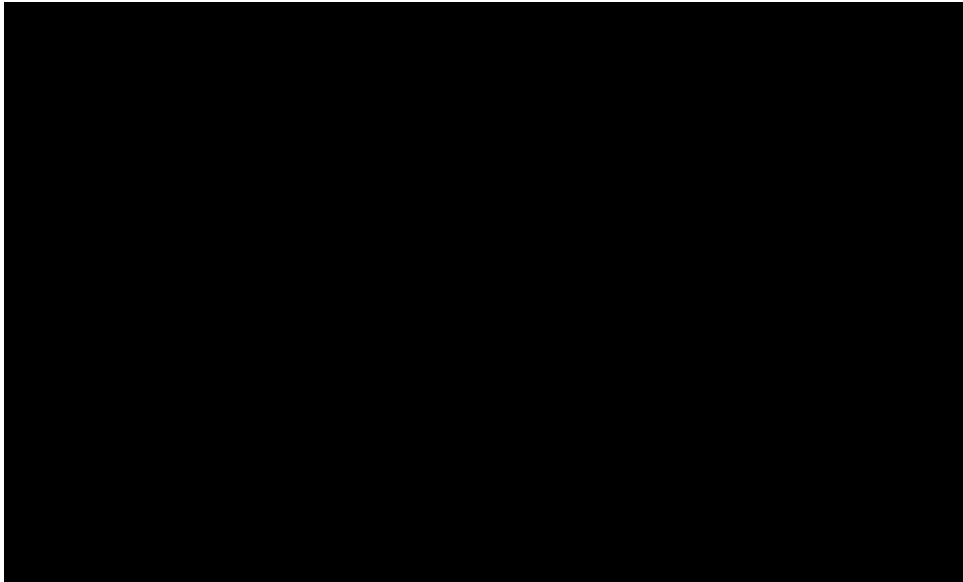
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

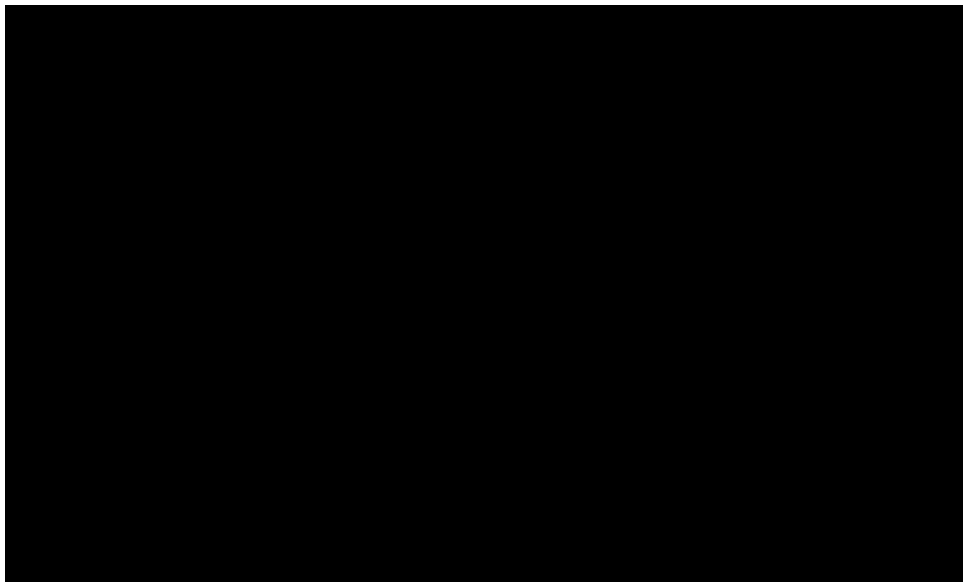
Rysunek 5.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)



Rysunek 6.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli. Większość wariantów dotyczy sposobu naliczania i modelowania kosztów, które zostały opisane w *Analizie ekonomicznej* [3], w której znajdują się uzasadnienia wyboru testowanych wartości. W niniejszej analizie testowano dodatkowo wpływ jaki będą miały przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia technologii medycznych.

Tabela 19.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant parametru (minimalny, maksymalny)	Nowa wartość parametru (na podstawie założeń własnych)
Rozpowszechnienie technologii medycznych w scenariuszu nowym	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Ankieta nr 2
	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Ankieta nr 3
	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Ankieta nr 4
	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Ankieta nr 5
	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Ankieta nr 6
Dawkowanie (KOB+WEM, WEM)	Przeciętna dawka z badania CoBRIM	<i>wariant alternatywny</i>	Zgodne z ChPL
Koszty podania leku w PL (PLN)	104,00	<i>minimum</i>	0,00
Odsetek chorych korzystających z opieki w hospicjum domowym	0,63	<i>minimum</i>	0,00
	0,63	<i>maksimum</i>	1,00
Leczenie aktywne po progresji (uwzględnione terapie)	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Ipilimumab
	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	Chemioterapia
	Średnia z ankiet	<i>wariant alternatywny</i>	BSC
Koszty leczenia wspomagającego przed progresją: Leki stosowane w przerzutach nowotworowych do kości (PLN)	5,65	<i>minimum</i>	3,75
	5,65	<i>maksimum</i>	9,78
Koszty leczenia wspomagającego po progresji: Leki stosowane w przerzutach nowotworowych do kości (PLN)	8,67	<i>minimum</i>	5,76
	8,67	<i>maksimum</i>	15,02

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant parametru (minimalny, maksymalny)	Nowa wartość parametru (na podstawie założeń własnych)
Koszt leczenia działań niepożądanych: wysypka (PLN)	40,10	<i>maksimum</i>	80,19
Koszt leczenia działań niepożądanych: hiperkeratoza (PLN)	152,09	<i>minimum</i>	65,91
	152,09	<i>maksimum</i>	202,79
Koszt leczenia działań niepożądanych: odwarstwienie siatkówki (PLN)	298,34	<i>maksimum</i>	5 026,14
Koszt leczenia działań niepożądanych: Rak kolczystokomórkowy skóry (PLN)	890,90	<i>maksimum</i>	3 201,28
Koszt leczenia działań niepożądanych: Rogowiak kolczystokomórkowy (PLN)	868,43	<i>maksimum</i>	3 201,28
Koszt monitorowania BSC: Tomografia komputerowa BSC (PLN)	3,28	<i>minimum</i>	2,36
	3,28	<i>maksimum</i>	3,94
Koszt monitorowania BSC: Rezonans magnetyczny BSC (PLN)	7,13	<i>minimum</i>	6,11
	7,13	<i>maksimum</i>	8,15
Koszt monitorowania BSC: hospitalizacja BSC (PLN)	597,95	<i>minimum</i>	179,38
Koszty monitorowania w chemioterapii: Tomografia komputerowa CHEM (PLN)	16,55	<i>minimum</i>	11,92
	16,55	<i>maksimum</i>	19,86
Koszt monitorowania w chemioterapii: Rezonans magnetyczny CHEM (PLN)	31,93	<i>minimum</i>	27,37
	31,93	<i>maksimum</i>	36,49
Koszt monitorowania w chemioterapii: hospitalizacja CHEM (PLN)	454,44	<i>minimum</i>	136,33

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wariant parametru (minimalny, maksymalny)	Nowa wartość parametru (na podstawie założeń własnych)
Koszty zdarzeń niepożądanych	Uwzględniono częstość zdarzeń niepożądanych	<i>wariant alternatywny</i>	Uwzględniono częstość działań niepożądanych

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli. Przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji ze środków publicznych produktu Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* [7] nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca refundacji produktu leczniczego Cotellic® (kobimetynib), dotyczy wyłącznie chorych spełniających wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego *Programu lekowego* [7], co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* [77] stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego [14], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do WEM podawanego w monoterapii. Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji w populacji docelowej pozwala uznać profil bezpieczeństwa KOB+WEM za akceptowalny.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 26.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Ograniczenia niniejszej analizy są spójne z ograniczeniami wskazanymi w *Analizie ekonomicznej* [3].

Dodatkowo ograniczeniem niniejszej analizy jest sposób oszacowania populacji docelowej. Oszacowanie to oparto na danych pochodzących z *Krajowego Rejestru Nowotworów* [15] uwzględniających tylko chorych nowozdiagnozowanych.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest przyjęcie takiej samej efektywności klinicznej dla DAB w monoterapii, jak dla WEM w monoterapii oraz uwzględnienie porównywalnego profilu bezpieczeństwa pomiędzy tymi technologiami medycznymi. Uwzględnienie powyższego założenia wydaje się jednak być akceptowalne ze względu na brak danych pozwalających modelować alternatywne efekty dla terapii DAB (literatura wskazuje podobieństwo, ocena skuteczności DAB nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy). Dodatkowo na podstawie publikacji *Menzies 2014* długości PFS dla terapii DAB oraz WEM w monoterapii jest porównywalna.

Niewielkie ograniczenie stanowi również pominięcie wpływu na wynik inkrementalny wydatków ponoszonych na leczenie chorych z populacji docelowej z wykorzystaniem chemioterapii. Jest to jednak podejście konserwatywne wpływające na ewentualne zwiększenie wydatków inkrementalnych w analizie.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dokonano oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu *BRAF* w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* [7].

[REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych KOB nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Lek Cotellic® (kobimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem stanowi dla chorych w rozpatrywanej populacji docelowej skuteczniejszą alternatywę względem stosowanych obecnie w monoterapii inhibitorów *BRAF*.

8. Załącznik

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Cotellic® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [26]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją kobimetynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Cotellic® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*. Podstawą limitu w nowej grupie limitowej będzie opakowanie leku Cotellic® zawierające 63 tabletki, z których każda zawiera 20 mg kobimetynibu (jako jedyna prezentacja w nowej grupie limitowej).

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry</p> <p>2) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu,</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>5) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>6) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;</p> <p>7) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$; - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$; - liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; - stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych); - stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times$ GGN (górną granicą normy); - aktywność AST/ALT, fosfatazy zasadowej (ALP) $\leq 3,0 \times$ GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby (lub do kości w przypadku ALP); - stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie 	<p>1. Zelboraf + Cotellic</p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) ocena obecności mutacji BRAF V600;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu)</p> <p>10) elektrokardiogram (EKG)</p> <p>11) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);</p> <p>12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) badanie tomografii komputerowej głowy;</p> <p>14) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</p> <p>15) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy</p> <p>16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>17) ocena przedmiotowa całej skóry,</p> <p>18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych</p> <p>19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); 8) brak przeciwwskazań do stosowania leków Zelboraf i Cotellic określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych; 9) rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie > 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym 10) wykluczenie istotnych schorzeń okulistycznych w wywiadzie: centralnej surowiczej choroidoretinopatii, zamknięcia żyły siatkówki lub wysiękowego zwyrodnienia płamki żółtej, niekontrolowanej jaskry; 11) brak istotnych obciążeń kardiologicznych: niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności krążenia NYHA\geq2, 12) frakcja wyrzutowa lewej komory \geq50%; 13) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie 14) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry, 15) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek 16) brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu: 1) progresja choroby; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry; 4) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu</p>		<p>wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku). 2. Monitorowanie leczenia: 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna); 4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf: co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania 5) badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych Zelboraf i Cotellic, nie rzadziej niż co 8 tygodni; 6) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po miesiącu leczenia a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w razie wskazań klinicznych; 7) przed każdym cyklem leczenia pacjentów należy oceniać pod kątem nowych objawów dotyczących wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia. W przypadku ich wystąpienia, zalecane jest badanie okulistyczne; 8) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co trzy 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 84 dni – ważność</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
według oceny lekarza lub pacjenta; 6) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.		badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 10-14 tygodni). 3. Monitorowanie programu 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.

8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 27.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1

8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Poniższa tabela zestawia liczbę opakowań leku Cotellic® na jaką pojawi się zapotrzebowanie w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tabela 28.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

9. Spis tabel

Tabela 1. Prognozowana zapadalność na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu <i>BRAF</i> (populacja badana).....	15
Tabela 2. Oszacowana wielkość populacji obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w horyzoncie analizy.....	15
Tabela 3. Liczba chorych z populacji docelowej, która może być poddana aktywnemu leczeniu.....	17
Tabela 4. Odsetek chorych leczonych obecnie poszczególnymi technologiami medycznymi w części populacji docelowej, która może być poddana aktywnemu leczeniu.....	17
Tabela 5. Prognozowane udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych w części populacji docelowej, która może być poddana aktywnemu leczeniu.....	18
Tabela 6. Populacja chorych leczonych poszczególnymi technologiami medycznymi w scenariuszu istniejącym.....	18
Tabela 7. Prognozowana populacja chorych leczonych poszczególnymi technologiami medycznymi w scenariuszu nowym.....	19
Tabela 8. Dawkowanie i koszt leczenia dabrafenibem.....	23
Tabela 9. Koszty monitorowania przy leczeniu dabrafenibem.....	23
Tabela 10. Całkowite koszty różniące analizowane technologie w cyklu leczenia, w podziale na kategorie kosztowe w perspektywie płatnika publicznego.....	23
Tabela 11. Parametry analizy.....	24
Tabela 12. Aktualne wydatki budżetowe ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej (mln PLN).....	26
Tabela 13. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (mln PLN).....	27
Tabela 14. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (mln PLN).....	28
Tabela 15. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS (mln PLN).....	29
Tabela 16. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS (mln PLN).....	30
Tabela 17. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie społecznej z uwzględnieniem RSS (mln PLN).....	31

Tabela 18. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie społecznej bez uwzględnienia RSS (mln PLN)	32
Tabela 19. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	35
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS	38
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika w wersji bez RSS.....	42
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej w wersji z RSS.....	46
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej w wersji bez RSS.....	50
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy społecznej w wersji z RSS	54
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy społecznej w wersji bez RSS	58
Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne	63
Tabela 27. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	70
Tabela 28. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	72

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	13
Rysunek 2. Zmiany liczby zachorowań na czerniaka skóry	14
Rysunek 3. Etapy szacowania wielkości populacji docelowej w pierwszym (rok 2017) i drugim (rok 2018) roku analizy, dla wariantu prawdopodobnego analizy BIA w scenariuszu istniejącym (brak refundacji kobimetynibu).	20
Rysunek 4. Etapy szacowania wielkości populacji docelowej w pierwszym (rok 2017) i drugim (2018) roku analizy, dla wariantu prawdopodobnego w scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna dla kobimetynibu).	21

Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)	34
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN).....	34

-
22. 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*, http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 23. Rutkowski P., Wysocki J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Czerniak skóry*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Warszawa 2013, 418-438
 24. Skórzewska M., Stępak E., Polkowski W., *Stan obecny oraz perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka*, Nowotwory Journal of Oncology 2011, volume 61: Number 4, 367–379
 25. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
 26. 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 poz. zm.)
 27. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 28. Zarządzenie Nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
-