

## Rekomendacja nr 68/2016

z dnia 26 października 2016 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)”.**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136 w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii skojarzonej (wemurafenib+kobimetynib) w porównaniu z monoterapią wemurafenibem.

Przedstawione w ramach analizy klinicznej randomizowane badanie kliniczne dowodzi, że wnioskowana terapia zmniejsza ryzyko zgonu, a mediana czasu przeżycia w grupie terapii łączonej była większa o ok. 5 miesięcy. Niezależnie od przyjętego czasu obserwacji (najdłuższy wynosił 24 miesiące) zaobserwowano, że stosowanie omawianej technologii w porównaniu z monoterapią zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.

Dodatkowo terapia skojarzona wykazała wyższość nad komparatorem dla takich punktów końcowych jak: zgony ogółem, przeżycie wolne od progresji ogółem, obiektywna odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa. W ramach badania przeprowadzono również ocenę jakości życia. Posłużono się kwestionariuszem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wnioskowana technologia w porównaniu z monoterapią wykazała istotną klinicznie przewagę w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, ból, bezsenność.

Natomiast analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie stosujących interwencję istotnie statystycznie częściej miały miejsce ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania takie jak: retinopatia surowicza, nadwrażliwość na światło o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o co najmniej 2. stopniu nasilenia, zwiększone parametry laboratoryjne wątroby o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi o co najmniej 3. stopniu nasilenia.

W związku z powyższym zasadnym wydaje się aby w ramach prowadzonego programu lekowego, zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie bezpieczeństwa prowadzonej terapii.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej terapii w II linii leczenia, co czyni analizy niezgodnymi z wnioskowanym wskazaniem i zatwierdzonym programem lekowym, gdyż nie ogranicza on stosowania terapii skojarzonej do I linii. Dlatego też zasadnym wydaje się kwalifikowanie do programu lekowego pacjentów jedynie w ramach I linii leczenia.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazała, że w przypadku uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka terapia skojarzona jest kosztowo efektywna. Jednakże należy mieć na uwadze, że komparatorem był lek, który zgodnie z analizami (przedstawionymi dla leku Zelboraf) był nieefektywny kosztowo. W sytuacji gdy w modelu uwzględniono hipotetyczną cenę wemurafenibu równą cenie progowej (pozostałe parametry pozostają niezmiennicze) to wynik ICUR staje się ponad czterokrotnie wyższy od wysokości progu opłacalności.

Dodatkowo modelowanie wnioskodawcy przedstawia sytuację kiedy to po 6 roku analizy brak jest kosztów, przy czym inkrementalne efekty zdrowotne utrzymują się praktycznie w całym horyzoncie analizy na korzyść wnioskowanej technologii, tj. przez 30 lat. Taka sytuacja może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczne zwiększenie wydatków ze strony płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS 45 mln PLN w 1 roku i 70 mln PLN w drugim), a proponowany mechanizm podziału ryzyka nie wpływa na nie tak znacząco jak na wartość ICUR (obniżając ją ponad czterokrotnie). Dlatego też zasadnym jest aby wnioskodawca zaproponował mechanizm podziału ryzyka, który w lepszy sposób zabezpieczałby budżet płatnika. Dobrym rozwiązaniem w takiej sytuacji są instrumenty oparte o wyniki leczenia, kiedy to wnioskodawca zwraca koszty leczenia pacjentów, u których nie został osiągnięty jasno określony efekt terapeutyczny.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, EAN 5902768001136, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, ale wnioskowane wskazanie dotyczy stopnia III, wskazującego na nieresekcyjne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych oraz stopnia IV – wskazującego na przerzuty w narządach odległych.

Oceniany lek ma być stosowany u pacjentów z mutacją BRAF V600. Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF, z czego najczęstsza jest mutacja V600E, która prowadzi do ponad 10-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach,

a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz. Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety).

Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Eksperti i wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów z mutacją w genie BRAF, w zaawansowanej postaci czerniaka (stopień zaawansowania IIIc i IV) zalecanymi do stosowania lekami są przede wszystkim:

- monoterapia wemurafenibem (WEM) lub dabrafenibem (DAB) (inhibitory BRAF),
- terapia skojarzona z trametynibem (inhibitor MEK),
- immunoterapia (ipilimumab, pemrolizumab lub niwolumab)
- dakarbazyna, której skuteczność we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczona.

W Polsce, w ramach programów lekowych, finansowane ze środków publicznych są: ipilimumab (B59 - *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*), wemurafenib (B48 - *Leczenie czerniaka skóry*) i dabrafenib (B72 - *Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem*). Od pierwszego lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest również niwolumab i pembrolizumab (B59 - *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*), jednakże ze względu na fakt, że nastąpiło to po złożeniu wniosku te substancje nie stanowiły komparatorów dla omawianej technologii.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kobimetynib (substancja czynna produktu leczniczego Cotellic) hamuje szlak kinazy MAP (MAPK – ang. *mitogen-activated protein kinase*) poprzez działanie skierowane na kinazy MEK1 i MEK2 (MEK – ang. *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*), co skutkuje zahamowaniem fosforylacji kinaz ERK1 i ERK2 (ERK – ang. *extracellular signal-regulated kinase*). Tym samym, kobimetynib hamuje proliferację komórki aktywowaną przez szlak MAPK poprzez hamowanie węzła sygnalizacyjnego MEK1/2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Cotellic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF.

Wnioskowany lek miałby być stosowany w ramach programu lekowego, który poprzez kryteria włączenia oraz wykluczenia stanowi zawężone wskazanie w stosunku do powyżej wymienionego.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące terapię łączoną kobimetynibem i wemurafenibem z monoterapią wemurafenibem (coBRIM). Do badanie tego włączono 495 pacjentów. Maksymalna mediana okresu obserwacji wynosiła 18 miesięcy, jednakże badanie wciąż trwa, a planowana data zakończenia to grudzień 2017 roku. Wiarygodność metodologiczną, ze względu na brak opisu zaślepienia, oceniono na 4 z 5 punktów w skali Jadada.

W badaniu coBRIM w celu oceny jakości życia użyto kwestionariusza European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Kwestionariusz ten ocenia ogólny stan zdrowia i stan funkcjonalny, oraz występowanie innych objawów. Za istotną klinicznie zmianę uznano zmniejszenie lub zwiększenie wyniku o 10 punktów. W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz oceny funkcjonowania zwiększenie wyniku oznacza poprawę jakości życia. W przypadku oceny objawów obniżenie wyniku oznacza poprawę jakości życia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się między innymi następującymi wskaźnikami:

- NNT – ang. *number needed to treat* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im większa jest liczba parametru NNT, tym moc interwencji w zakresie badanego zdarzenia jest słabsza;
- NNH – ang. *number needed to harm* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił niekorzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNH, tym daną interwencję cechuje gorsze bezpieczeństwo. *Skuteczność*

Zgodnie z wynikami badania coBRIM stosowanie terapii łączonej kobimetynibu i wemurafenibu w porównaniu z monoterapią wemurafenibem wiązało się z istotnie statystycznie (przedstawiono wyniki odnoszące się do najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- niższym o 30% ryzykiem zgonu – iloraz hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,70 (95% CI: 0,55; 0,90);
- wyższym o 18% prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 1,18 (95% CI: 1,13; 1,23), a NNT=10 (95% CI: 6; 63);
- niższym o 27% ryzykiem zgonu ogółem – RR=0,73 (95% CI: 0,58; 0,92), a NNT=9 (95% CI: 5; 29);
- w populacji dotyczącej oceny bezpieczeństwa:
  - niższym o 25% ryzykiem zgonu ogółem – RR=0,75 (95% CI: 0,57; 1,00), a NNT=13 (95% CI: 7; 425);

- niższym o 50% ryzykiem zgonu  $\leq 30$  dnia przed ostatnią dawką – RR=0,50 (95% CI: 0,26; 0,95), a NNT=20 (95% CI: 10; 179);
- niższym o 29% ryzykiem zgonu z powodu progresji choroby – RR=0,71 (95% CI: 0,52; 0,96), a NNT=12 (95% CI: 6; 78);
- niższym ryzykiem progresji choroby:
  - o 42% w ocenie badacza – HR=0,58 (95% CI: 0,46; 0,72);
  - o 39% w ocenie niezależnego ośrodka – HR=0,61 (95% CI: 0,46; 0,81);
- niższym ryzykiem progresji lub zgonu:
  - o 20% w ocenie badacza – HR=0,80 (95% CI: 0,70; 0,91), a NNT=7 (95% CI: 5; 16);
  - o 30% w ocenie niezależnego ośrodka – HR=0,70 (95% CI: 0,56; 0,88), a NNT=8 (95% CI: 5; 19);
- w ocenie badacza:
  - wyższym o 39% prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RR=1,39 (95% CI: 1,20; 1,62), a NNT=6 (95% CI: 4; 9);
  - wyższym o 36% prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie – RR=1,36 (95% CI: 1,12; 1,65), a NNT=7 (95% CI: 5; 18);
  - niższym o 52% ryzykiem stabilizacji choroby – RR= 0,48 (95% CI:0,35; 0,66), a NNT=6 (95% CI: 4; 9);
- w ocenie niezależnego ośrodka, wyższym o 38% prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RR=1,38 (95% CI: 1,15; 1,66), a NNT=7 (95% CI: 5; 15);
- lepszym wynikiem w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla następujących domen:
  - funkcjonowanie fizyczne – różnica średnich (MD – ang. *mean difference*) wynosiła 8,50 (95% CI: 2,01; 14,99);
  - funkcjonowanie emocjonalne – MD=10,70 (95% CI: 3,54; 17,86);
  - funkcjonowanie społeczne – MD=9,90 (95% CI: 1,02; 18,78);
  - zmęczenie – MD= -8,40 (95% CI: -15,66; -1,14);
  - ból – MD= -10,50 (95% CI:-18,95; -2,05);
  - bezsenność – MD= -11,40 (95% CI: -20,92; -1,88);
  - zaparcia – MD=-8,20 (95%CI: -15,84; -0,56);
- wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych:
  - o 32% w zakresie funkcjonowania społecznego – RR=1,32 (95% CI: 1,03; 1,70), a NNT=10 (95% CI: 6; 93);
  - o 41% w zakresie bezsenności – RR=1,41 (95% CI: 1,14; 1,76), a NNT=7 (95% CI: 4; 17);

Zgodnie z wynikami badania coBRIM, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania terapii łączonej kobimetynibu i wemurafenibu z monoterapią wemurafenibem, dla następujących punktów końcowych (przedstawiono wyniki odnoszące się do najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- zgony wyłącznie z powodu zdarzeń niepożądanych;

- w populacji dotyczącej oceny bezpieczeństwa:
  - zgony >30 dnia po podaniu ostatniej dawki;
  - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych;
  - zgon z innych przyczyn;
  - zgon z nieznanych przyczyn;
- odpowiedź całkowita w ocenie badacza;
- progresja choroby w ocenie badacza;
- wynik w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla następujących domen: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie poznawcze, nudności i wymioty, duszność, biegunka;
- wystąpienie istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszność, zmniejszenie łaknienia, zaparcia, biegunka.

Dodatkowo w ocenie badacza w grupie pacjentów leczonych terapią łączoną KOB+WEM mediana czasu odpowiedzi na leczenie była dłuższa niż w grupie komparatora i wyniosła ok 13 miesięcy i 9 miesięcy odpowiednio. Według analizy wnioskodawcy niemożliwym było określenie istotności statystycznej tych wyników.

#### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z wynikami badania coBRIM stosowanie terapii łączonej kobimetynibu i wemurafenibu w porównaniu z monoterapią wemurafenibem wiązało się z istotnie statystycznie (przedstawiono wyniki odnoszące się do najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- na korzyść dla wnioskowanej technologii:
  - niższym ryzykiem wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry:
    - ogółem – o 72%, RR=0,28 (95% CI: 0,13; 0,6), a NNT=13 (95% CI: 8; 28);
    - 3-4 stopnia – o 79%, RR= 0,21 (95% CI: 0,09; 0,5), a NNT=12 (95% CI: 8; 23);
  - niższym ryzykiem wystąpienia rogowiaka kolczystokomórkowego:
    - ogółem – o 86%, RR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,47), a NNT=14 (95% CI: 10; 30);
    - 3-4 stopnia – o 86%, RR= 0,14 (95% CI: 0,04; 0,47), a NNT=14 (95% CI: 10; 30);
  - niższym o 65% ryzykiem wystąpienia hiperkeratozy (niezależnie od stopnia) – RR=0,35 (95% CI: 0,23; 0,53), a NNT=6 (95% CI: 4; 9);
  - wartość NNT w związku z wystąpieniem hiperkeratozy 3-4 stopnia wynosiła 48 (95% CI: 25; 816) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- na niekorzyść dla wnioskowanej technologii:
  - wartość NNH w związku z wystąpieniem odwodnienia wynosiła:
    - ogółem – NNH=33 (95% CI: 17; 496) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
    - 3-4 stopnia – NNH=43 (95% CI: 292; 23) – wartość RR nie była istotna statystycznie;

- ponad 5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia hipofosfatemii (niezależnie od stopnia) – RR=5,18 (95% CI: 1,16; 23,11), a NNH=29 (95% CI: 136; 16);
- wartość NNH w związku z wystąpieniem hiponatremii (niezależnie od stopnia) wynosiła 33 (95% CI: 496; 17) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- ponad 14,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia chorioretinopatii (niezależnie od stopnia) – RR=14,58 (95% CI: 3,53; 60,28), a NNH=9 (95% CI: 14; 7);
- ponad 4,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia niewyraźnego widzenia (niezależnie od stopnia) – RR=4,52 (95% CI: 1,75; 11,65), a NNH=14 (95% CI: 31; 9);
- ponad 40-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia odwarstwienia siatkówki (niezależnie od stopnia) – RR=40,47 (95% CI: 2,47; 664,4), a NNH=13 (95% CI: 21; 9);
- wartość NNH w związku z wystąpieniem odwarstwienia siatkówki 3-4 stopnia wynosiła 43 (95% CI: 292; 23) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- wartość NNH w związku z wystąpieniem upośledzeniem widzenia (niezależnie od stopnia) wynosiła 32 (95% CI: 115; 19) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- wyższym o 69% ryzykiem wystąpienia nadciśnienia (niezależnie od stopnia) – RR=1,69 (95% CI: 1,01; 2,84), a NNH=18 (95% CI: 382; 9);
- wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki:
  - ogółem – ponad dwukrotnie – RR=2,04 (95% CI: 1,62; 2,56), a NNH=4 (95% CI: 5; 3);
  - 3-4 stopnia – ponad 31-krotnie – RR=31,06 (95% CI: 1,87; 514,84), a NNH=16 (95% CI: 32; 11);
- wyższym o 62% ryzykiem wystąpienia nudności (niezależnie od stopnia) – RR=1,62 (95% CI: 1,24; 2,13), a NNH=7 (95% CI: 15; 5);
- wyższym o 75% ryzykiem wystąpienia wymiotów (niezależnie od stopnia) – RR=1,75 (95% CI: 1,16; 2,65), a NNH=11 (95% CI: 39; 7);
- wyższym o 32% ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości na światło (niezależnie od stopnia) – RR=1,32 (95% CI: 1,04; 1,67), a NNH=11 (95% CI: 6; 67);
- wartość NNH w związku z wystąpieniem nadwrażliwości na światło 3-4 stopnia wynosiła 33 (95% CI: 115; 19) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- wartość NNH w związku z wystąpieniem gorączki 3-4 stopnia wynosiła 43 (95% CI: 292; 23) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- wyższym ryzykiem zwiększenia stężenia kinazy kreatynowej:
  - ogółem – ponad 9-krotnie – RR=9,06 (95% CI: 4,47; 18,35), a NNH=4 (95% CI: 5; 4);
  - 3-4 stopnia – prawie 50-krotnie – RR=49,88 (95% CI: 3,06; 813,99), a NNH=10 (95% CI: 16; 8);
- wyższym o 82% ryzykiem zwiększenia stężenia ALAT 3-4 stopnia – RR=1,82 (95% CI: 1,00; 3,31), a NNH=20 (95% CI: 602; 10);
- wyższym ryzykiem zwiększenia stężenia AspAT:
  - ogółem – o 68% – RR=1,68 (95% CI: 1,13; 2,49), a NNH=12 (95% CI: 43; 7);

- 3-4 stopnia – prawie 4-krotnie – RR=3,95 (95% CI: 1,51; 10,31), a NNH=17 (95% CI: 43; 10);
- wyższym o 69% ryzykiem zwiększenia stężenia fosfatazy zasadowej (niezależnie od stopnia) – RR=1,69 (95% CI: 1,01; 2,84), a NNH=18 (95% CI: 382; 9);
- prawie 2,5-krotnie wyższym ryzykiem zmniejszenia frakcji wyrzutowej (niezależnie od stopnia) – RR=2,47 (95% CI: 1,12; 5,47), a NNH=21 (95% CI: 120; 12);

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Biorąc pod uwagę jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane stosowanie terapii łączonej kobimetynibu i wemurafenibu w porównaniu z monoterapią wemurafenibem wiązało się z istotnie statystycznie (przedstawiono wyniki odnoszące się do najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- wyższym o 32% ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=1,32 (95% CI: 1,01; 1,74), a NNH=12 (95% CI: 309; 7);
- wartość NNH w związku z wystąpieniem odwodnienia wynosiła 50 (95% CI: 929; 26) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
- prawie 7,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia odwarstwienia siatkówki – RR=7,45 (95% CI: 1,04; 53,21), a NNH=62 (95% CI: 748; 30);

Dla pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Natomiast biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stosowanie terapii łączonej kobimetynibu i wemurafenibu w porównaniu z monoterapią wemurafenibem wiązało się z istotnie statystycznie (przedstawiono wyniki odnoszące się do najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- na korzyść dla wnioskowanej technologii:
  - niższym o 51% ryzykiem wystąpienia pierwotnego nowotworu złośliwego skóry – RR=0,49 (95% CI: 0,32; 0,75), a NNT=10 (95% CI: 6; 22);
- na niekorzyść dla wnioskowanej technologii:
  - prawie 9-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia retinopatii surowiczej – RR=8,96 (95% CI: 4,19; 19,18), a NNH=5 (95% CI: 6; 4);
  - ponad dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości na światło o co najmniej 3. Stopniu nasilenia – RR=2,32 (95%CI: 1,11; 323,35), a NNH=28 (95%CI: 85; 17);
  - prawie 2,5-krotnie wyższym ryzykiem zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (o co najmniej 2. stopniu nasilenia) – RR=2,32 (95% CI: 1,09; 4,97), a NNH=21 (95% CI: 155; 12);
  - wartość NNH w związku z wystąpieniem zwiększonych parametrów laboratoryjnych wątroby (o co najmniej 3. stopniu nasilenia) wynosiła 15 (95% CI: 1620; 8) – wartość RR nie była istotna statystycznie;
  - prawie 28-krotnie wyższym ryzykiem zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi (o co najmniej 3. stopniu nasilenia) – RR=27,89 (95% CI: 3,82; 203,36), a NNH=10 (95% CI: 15; 7).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ fakt iż, brak jest badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej terapii w II linii leczenia, co czyni analizy niezgodnymi z wnioskowanym wskazaniem i zatwierdzonym programem lekowym. W ramach korespondencji firma Roche przychyliła



się do stanowiska Agencji dotyczącego konieczności uszczegółowienia zapisów programu lekowego określających populację docelową chorych wyłącznie do I linii leczenia.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- skuteczność kliniczną oparto o jedno randomizowane badanie kliniczne;
- badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic w przeżyciu pacjentów, dlatego też przeżycie całkowite oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy, możliwe, że rzeczywisty wynik byłby inny;
- do badania nie są już rekrutowani nowi pacjenci jednak badanie nie zostało jeszcze zakończone, w związku z tym nie są dostępne pełne wyniki badania;
- ocena punktów dotyczących jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 została przeprowadzona na podstawie wykresów zamieszczonych na plakacie konferencyjnym, w związku z czym istnieje możliwość wystąpienia niedokładności w podanych wynikach;
- część wyników, nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też wnioskodawca posłużył się danymi odczytanymi z wykresów z abstraktów konferencyjnych, publikacji EMA 2015;

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym (obliczenia zostały przeprowadzone przy założeniu 30-letniego horyzontu czasowego, który może być interpretowany jako dożywotni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy w perspektywie wspólnej oraz NFZ (ze względu na fakt, że wnioskowany lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie) w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dla płatnika publicznego. W modelu uwzględniono dyskontowanie: koszty 5%, efekty 3,5%. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków oraz monitorowania choroby;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – niedociśnienia;
- koszty leczenia wspomagającego (BSC – ang. *best supportive care*)

Uwzględniając powyższe założenia ICUR wyniósł:

- 661 552 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
- 125 581 PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wnioskowanego leku wynosi:

- 797,58 PLN – bez uwzględnienia RSS;
- 23 204,30 PLN – z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, zarówno w wariancie z RSS i bez RSS największy wpływ na obniżenie wartości wskaźnika ICUR (odpowiednio o -45% i -26%) miało przyjęcie stopy dyskonta 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Ponadto, największe zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR w wariancie z RSS odnotowano przy założeniu, że wszyscy pacjenci w stanie PPS poddani zostaną terapii ipilimumabem (-28%), stopy dyskonta 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (-26%) oraz przy przyjęciu użyteczności stanu zdrowia na podstawie publikacji Beusterien 2009 (wartość ICUR zmniejszyła się od -17 do -11%). W wariancie bez RSS największe zmniejszenie wskaźnika ICUR odnotowano przy założeniu stopy dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (-26%), przy przyjęciu użyteczności stanu zdrowia na podstawie publikacji Beusterien 2009 (wartość ICUR zmniejszyła się od -17 do -11%) oraz przyjęcia stałego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy od 30 miesiąca wzwyż (-17%).

Natomiast największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR miało przyjęcie krótszego horyzontu analizy (13 lat, wyznaczonego przy założeniu, że OS w ramieniu komparatora wynosi 10%) i spowodowało wzrost ICUR o +40% w wariancie z RSS i +34% w wariancie bez RSS. W wariancie z RSS największy wzrost wskaźnika ICUR spowodowało ponadto przyjęcie założenia, że wszyscy pacjenci zostaną po progresji poddani leczeniu BSC (+27%) lub chemioterapią (+24%) oraz przyjęcie dawkowania zgodnego z ChPL (+17%). W wariancie bez RSS przyjęcie stałego ryzyka zgonu w obu ramionach analizy od 15 miesiąca spowodował wzrost ICUR o 19%, a przyjęcie dawkowania zgodnego z ChPL o +15%.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- Modelowanie wnioskodawcy przedstawia sytuację kiedy to po 6 roku analizy brak jest kosztów (w 5 i 6 roku naliczane są wyłącznie koszty leczenia BSC), przy czym inkrementalne efekty zdrowotne utrzymują się praktycznie w całym horyzoncie analizy na korzyść wnioskowanej technologii, tj. przez 30 lat. Nie są dostępne wyniki badań w długim horyzoncie czasu, natomiast dostępne dane wskazują, że bardzo mało prawdopodobne jest aby efekt inkrementalny utrzymywał się w tak długim okresie, szczególnie po zaprzestaniu leczenia (warto zwrócić uwagę, że krzywe przebiegu czasu leczenia KOB+WEM oraz WEM zbiegają się). Modelowanie w tak długim horyzoncie czasowym jest w związku z powyższym obarczone dużą niepewnością i może prowadzić do niedoszacowania wyniku ICUR;
- Interpretując ICUR oraz wartości ceny progowej należy mieć na uwadze, że komparatorem dla wnioskowanej technologii był nieefektywny kosztowo wemurafenib, dlatego też w celu zobrazowania różnicy wyników uzyskanych w przypadku porównania z efektywną kosztowo technologią przeprowadzono obliczenia własne, zakładając hipotetyczną opłacalność kosztową monoterapii WEM. W ramach obliczeń własnych przyjęto cenę progową wemurafenibu w ramieniu komparatora wynoszącą [REDACTED] PLN. Pozostałe dane nie uległy zmianie względem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę. Przyjmując powyższe założenie ICUR wyniósł:
  - 1 054 549 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
  - 518 578 PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- wnioskodawca nie przedstawił pełnej metodologii (brak informacji o konflikcie interesów) ankiety wśród ekspertów klinicznych, na podstawie której oszacowano takie dane, jak odsetek pacjentów otrzymujący poszczególne rodzaje terapii, terapii aktywnej po progresji czy odsetki pacjentów stosujących poszczególne kombinacje chemioterapii.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie znajdą odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci). Ze względu na podobne koszty perspektywy wspólnej oraz perspektywy NFZ przedstawiono tylko koszty z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię wynosić będzie: 245 w 1 roku, 321 w 2 roku.

Uwzględniając powyższe założenia lek Cotellic z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków w wysokości:

- bez uwzględnienia RSS:
  - 56,18 mln PLM w 1 roku;
  - 91,19 mln PLN w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS:
  - 44,74 mln PLN w 1 roku;
  - 70,21 mln PLN w 2 roku.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- Ze względu na fakt, iż od 1 lipca 2016 niwolumab oraz pembrolizumab są refundowane w tym samym wskazaniu co wnioskowane, prawdopodobnie podział rynku będzie wyglądał inaczej niż przedstawiony w analizie. Dodatkowo, należy zauważyć, że wnioskodawca przyjął zaniżony odsetek chorych, którzy stosują terapię DAB, sugerując się udziałami w rynku za 2015 rok; tym samym rzeczywiste wydatki płatnika mogą być wyższe niż te przedstawione w analizie.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**



### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych dotyczących skuteczności wnioskowanej terapii w II linii leczenia, co czyni analizy niezgodnymi z wnioskowanym wskazaniem i zatwierdzonym programem lekowym. W ramach korespondencji firma Roche przychyliła się do stanowiska Agencji dotyczącego konieczności uszczegółowienia zapisów programu lekowego określających populację docelową chorych wyłącznie do I linii leczenia.

Ponadto, w programie lekowym włączone jest badanie potwierdzające występowanie mutacji BRAF u pacjenta. Według Agencji koszt ten powinien być wyłączony z programu lekowego ponieważ test ten powinien być wykonany przed przystąpieniem pacjenta do programu (negatywny wynik testu wyklucza pacjenta z programu lekowego). Z tego względu badanie powinno być rozliczone przed włączeniem pacjenta do programu.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii. Redukcji kosztów wnioskodawca przewiduje w obniżeniu kosztów leków z tych wykazów o 10% przy wydawaniu nowych decyzji o refundacji dotyczących analizowanych grup leków.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Zidentyfikowano 7 rekomendacji klinicznych, dotyczących ocenianej technologii:

- *Rutkowski et al; Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016 (Polska, Rutkowski 2015a);*
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska, PTOK 2014);*
- *European Society for Medical Oncology (Europa, ESMO 2015);*

- *European Dermatology Forum / European Association of Dermato Oncology / European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Europa, EDF/EADO/EORTC 2012);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (Wielka Brytania, NICE 2015);
- *National Cancer Institute* (USA, NCI 2016);
- *National Comprehensive Cancer Network* (USA, NCCN 2016).

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wymieniają inhibitory MEK, do których należy kobimetynib, w połączeniu z inhibitorami BRAF jako rekomendowane leczenie III i IV stadium czerniaka z mutacją BRAF V600, ze względu na większą skuteczność jego stosowania w porównaniu do monoterapii inhibitorami BRAF.

W najnowszych zagranicznych publikacjach (NCCN oraz NCI) jako preferowany sposób leczenia czerniaka III i IV stopnia z mutacją BRAF podaje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF z MEK. Przy braku mutacji zalecana jest immunoterapia skojarzona (ipilimumab z niwolumabem). Według rekomendacji ESMO kobimetynib powinien być stosowany w leczeniu IV stadium czerniaka nieresekcyjnego, w połączeniu z selektywnymi inhibitorami BRAF.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
  - Gemeinsame Bundesausschuss 2016;
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2015;
- 1 warunkową:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 – rekomenduje objęcie refundacją kobimetynibu pod warunkiem poprawienia opłacalności do akceptowalnego poziomu;
- 2 negatywne:
  - NICE 2016;
  - All Wales Medicines Strategy Group 2015.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwe korzyści, które mogą odnieść pacjenci stosujący kurację preparatem Cotellic. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki koszt leczenia kobimetynibem i na dostępność na rynku innych opcji leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cotellic jest obecnie refundowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Danii, Holandii, Islandii, Niemczech. Wnioskowany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.08.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1219.2016.2.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Cotellic (kobimetynib), tabletki powlekane, 20 mg, 63 sztuki, kod EAN: 5902768001136 w ramach programu lekowego: „Leczenia czerniaka skóry (ICD-10 C43)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 116/2016 z dnia 24 października 2016 roku w sprawie oceny leku Cotellic (kobimetynib) kod EAN: 5902768001136, we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43)

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2016 z dnia 24 października 2016 roku w sprawie oceny leku Cotellic (kobimetynib) kod EAN: 5902768001136, we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD-10 C43)
2. Raport nr OT.4351.27.2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellic (kobimetynib) we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43). Analiza weryfikacyjna.