



**Stosowanie produktu leczniczego Qarziba®
(dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego
wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i
starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym
na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie**

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

██████████
██████████

Wersja 1.1

Kraków, maj 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	7
2.4. PROPOZYCJA 1. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH	7
2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH	9
2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	16
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	17
3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE	17
3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	19
3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ	19
4. DYSKUSJA	20
5. WNIOSKI KOŃCOWE	20
6. BIBLIOGRAFIA	22
7. SPIS TABEL	27

Stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. Analiza racjonalizacyjna.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Minister Zdrowia w przypadku leków sprowadzanych w trybie importu docelowego)

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza **analizy wpływu na budżet** [110], **uwzględniającego** finansowanie produkt leczniczy Qarziba® (dinutuksymab beta) ze **środków publicznych** w leczeniu nerwiaka zarodkowego, w trakcie dwóch pierwszych lat **obowiązania pozytywnej decyzji** Ministra Zdrowia.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3]. Horyzont czasowy analizy ustalono na okres dwóch pierwszych lat finansowania wnioskowanej technologii ze **środków publicznych**. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze **środków publicznych**, polegające na:

- 1) wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w 2017 roku, tj. 15%);
- 2) objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych [92] z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej [30] i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).

W opracowaniu uwzględniono wprowadzenie leków biopodobnych i odpowiedników generycznych do Wykazu leków refundowanych w **pierwszym obwieszczeniu** Ministra Zdrowia opublikowanym w okresie wyprzedzającym o co najmniej 3 miesiące moment zakończenia ochrony leków oryginalnych (uwzględniono potencjalne opóźnienie wynikające z procesów administracyjnych) [92].

WYNIKI i WNIOSKI

Określono, [REDAKCE]

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

Ustalono, że w latach 2012 – 2018 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 357 mln PLN w 2017 roku, około 129 mln PLN w 2018 roku i prognozowane około 865 mln PLN w 2019 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® w leczeniu nerwiaka zarodkowego [110].

Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [110].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z rozszerzeniem zakresu wskazań dla produktu Qarziba® finansowanych ze środków publicznych [110].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3].

2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Perspektywę niniejszej analizy racjonalizacyjnej stanowi płatnik publiczny (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych). Uwzględniono taką samą perspektywę ekonomiczną jak w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego [110].

2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Horyzont czasowy analizy obejmuje taki sam okres jak ustalony w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego – dwa pierwsze lata refundacji wnioskowanej technologii (lata 2020 – 2021) [110].

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniono wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od momentu decyzji

2.2. Horyzont analizy racjonalizacyjnej

2.3. Wysokość dodatkowych nakładów finansowych określona w ramach analizy wpływu na budżet

2.4. Propozycja 1 uwolnienia środków finansowych



refundacyjnej do zakończenia 2-letniego okresu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy wpływu na budżet [110] wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych spowoduje [REDAKTED]

[REDAKTED]

2.4. PROPOZYCJA 1. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH

Kolejna decyzja refundacyjna Ministra Zdrowia wydawana jest na okres maksymalnie 3 lub 5 lat w zależności od długości dotychczasowego okresu refundacji i momentu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej [30].

Na podstawie wysokości wydatków z budżetu płatnika publicznego na leki stosowane w programach lekowych w 2017 roku [42] oraz momentu wygaśnięcia obecnie trwającego okresu refundacyjnego [37], zidentyfikowano leki spełniające następujące kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w 2017 roku,
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2018 – 2020 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2018 – 2020.

Ustalono, że w/w kryteria spełniają leki zawierające następujące substancje czynne: [REDAKTED]

[REDAKTED]

Celem oszacowania możliwej do wykonania przez Ministerstwo Zdrowia redukcji kosztu w/w leków przy następnej decyzji refundacyjnej, przeanalizowano zmiany oficjalnych cen leków stosowanych w programach lekowych, których okres refundacyjny został przedłużony pod koniec 2016 roku lub w 2017 roku.

W praktyce, redukcja kosztu leku może przebiegać w ramach niejawnego porozumienia (np. zapewnienie sprzedaży do szpitali po niższej cenie niż oficjalnej, zwrot przychodów ze sprzedaży, darmowe opakowania), redukcji oficjalnych cen stanowiących limit cen, przy których producent lub jego przedstawiciel mogą sprzedawać leki lub obydwu mechanizmów łącznie. Nie dysponując informacjami na temat niejawnych porozumień, w opracowaniu uwzględniono wyłącznie te leki, dla których zaobserwowano redukcję cen oficjalnych.

Wykluczono z analizy leki, których kolejna decyzja refundacyjna przypadła na okres, w którym zmienione zostały wskazania objęte refundacją i/lub wprowadzono inne prezentacje danego produktu leczniczego. Jak wspomniano na początku, z analizy wykluczono również leki, dla których kolejna decyzja refundacyjna nie wiązała się ze zmianą ceny oficjalnej (dla tych leków wysoce prawdopodobna jest realizacja porozumień podziału ryzyka, niezależnie od ich charakteru).

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej w 2017 roku.

Substancja czynna / estymator	Obserwowana redukcja ceny oficjalnej*
<i>Aflibercept</i>	12%
<i>Ranibizumab</i>	10%
<i>Ustekinumabum</i>	11%
<i>Wemurafenib</i>	25%
Średnia (zakres)	15% (10% – 25%)

* na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia przed przedłużeniem okresu refundacji oraz obwieszczenia obowiązującego od 1 maja 2017 roku (źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>)

Przyjmując redukcję kosztu leków na poziomie 15% obliczono oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania w horyzoncie analizy. Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez tymczasowego wykluczenia leku z listy leków refundowanych.

Obliczenia przedstawiono w tabelach poniżej oraz w arkuszu „AR calculation” modelu dołączonego do opracowania.



[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]

2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH

Rozwiązanie polega na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację cen leków oryginalnych.

Poziom redukcji ustalono w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla pierwszych odpowiedników w grupie limitowej zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z istniejącą praktyką (tabela poniżej), Ministerstwo Zdrowia wprowadzając leki „generyczne” i biopodobne, niezależnie od ilości prezentacji w Wykazie i przyjętej definicji odpowiednika (np. inna postać farmaceutyczna czy prezentacja jedyne produktu leczniczego w grupie może być interpretowana jako pierwszy i kolejny odpowiednik), zapewnia wyższą redukcję niż założono w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak przyjęto poziom redukcji zapewniający takie samo traktowanie wszystkich leków niezależnie od obecności pierwszego odpowiednika w Wykazie.

Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych.

Substancja czynna / estymator	Redukcja kosztu*
<i>Capecitabinum</i>	35% przy 1. Obwieszczeniu i 42% obecnie
<i>Imatinibum</i>	52% przy 1. Obwieszczeniu i 89% obecnie
<i>Infliximabum</i>	32% przy 1. Obwieszczeniu i 26% obecnie (po redukcji ceny)
<i>Cinacalcetum</i>	35-36%
<i>Etanerceptum</i>	25%
<i>Glatirameri acetat</i>	25-31%
<i>Lamivudinum</i>	25%

Stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. Analiza racjonalizacyjna.



Substancja czynna / estymator	Redukcja kosztu*
<i>Pemetreksedum</i>	27%
<i>Hydroxycarbamidum</i>	25%
<i>Ondansetronum PO</i>	31-54%
<i>Voriconazolum</i>	65%
<i>Tenofovirum disoproxilum</i>	32%
<i>Bendamustinum hydrochloridum</i>	40% przy 1. Obwieszczeniu i 59% obecnie
<i>Trastuzumabum</i>	27%
Średnia (zakres)	34% (25% – 89%)

* Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>

Propozycja polega na przeznaczeniu uwolnionych środków finansowych na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Przeprowadzono:

- identyfikację leków, dla których zakończony będzie okres ochrony patentowej, zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji [92],
- oszacowanie uwolnionych środków finansowych związanych z proponowaną redukcją wobec zidentyfikowanych produktów leczniczych.

Zgodnie z informacjami zawartymi we wspomnianej publikacji [92], dla leków uwzględniono co najmniej 3 miesięczny okres opóźnienia wejścia do Wykazu, wynikający z potencjalnych procesów administracyjnych (3 miesięczny okres zaokrąglono do całkowitej liczby dwumiesięcznych okresów pomiędzy obwieszczeniami Ministra Zdrowia).

W obliczeniach przyjęto, że obniżenie opiewać będzie na 25% wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację zidentyfikowanych leków.

Datę wejścia w życie obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego leki biopodobne lub leki „generyczne” generujące w/w redukcję określono na podstawie daty zakończenia okresu ochrony patentowej z uwzględnieniem opóźnienia wejścia do Wykazu wynikającego z potencjalnych procesów administracyjnych (3 miesiące [92]) oraz przy założeniu dwumiesięcznych odstępów między obwieszczeniami od daty wejścia w życie następnego obwieszczenia (1 września 2018 roku) [37].

Uwzględniona redukcja wydatków na refundację leków jest możliwa do osiągnięcia niezależnie od tego czy leki biopodobne lub „generyczne” będą włączone do tej samej grupy limitowej co leki oryginalne i niezależnie od ilości odpowiedników refundowanych w danym wskazaniu, o czym informują teoretyczne rozważania przedstawione w rozdziałach: 2.5.1. i 2.5.2.

2.5.1. SPOSÓB REFUNDACJI LEKÓW BIOPODOBNYCH/GENERYCZNYCH: WSPÓLNA GRUPA LIMITOWA Z LEKAMI ORYGINALNYMI I ZASTOSOWANIE ART. 13 UST. 6 PKT 1 I ART. 15 UST. 7 USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW

Zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji leków [30] urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa od 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Zapisy art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji leków [30] wskazują na automatyczne obniżenie limitu finansowania w grupie po objęciu refundacją pierwszego odpowiednika, co wiąże się z obniżeniem limitu refundacji leku oryginalnego do poziomu co najmniej 75% własnej ceny przed wprowadzeniem pierwszego odpowiednika.

W przypadku obecności jedynego refundowanego odpowiednika w danej grupie limitowej w/w aspekt będzie miał bezpośrednie zastosowanie.

Przy braku zmiany cen leku oryginalnego powyższe wiązałyby się z co najmniej 25% kosztem leku dla świadczeniodawcy, co byłoby jednoznaczne z brakiem zastosowania leku oryginalnego u świadczeniobiorcy (świadczeniodawca nie zdecydowałby się na pokrywanie dodatkowego kosztu leku) lub niezgodną z ustawą o refundacji odpłatnością świadczeniobiorcy za lek w programie.

Mając na uwadze specyfikę refundacji w ramach programu lekowego (brak odpłatności świadczeniobiorcy i niechęć podmiotów odpowiedzialnych za leki oryginalne do utraty całego rynku sprzedaży) w przypadku objęcia refundacją pierwszego odpowiednika – leku biopodobnego/generycznego, należy również rozważyć jednoczesne obniżenie ceny leku oryginalnego do co najmniej poziomu limitu finansowania wyznaczanego przez pierwszy odpowiednik.

W przypadku realizacji w/w aspektów całkowite wydatki na analizowane leki spadną o co najmniej 25% niezależnie od tego jaki lek (oryginalny czy biopodobny/generyczny) będzie stosowany.

2.5.2. SPOSÓB REFUNDACJI LEKÓW BIOPODOBNYCH/GENERYCZNYCH: WSPÓLNA GRUPA LIMITOWA Z LEKAMI ORYGINALNYMI I BRAK ZASTOSOWANIA ART. 13 UST. 6 PKT 1 I ART. 15 UST. 7 USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW (WIĘCEJ PREZENTACJI LEKU ORYGINALNEGO W GRUPIE – ≥ 2 ODPOWIEDNIKÓW W GRUPIE) LUB OSOBNA GRUPA LIMITOWA

Zgodnie z art. 15 ust. 11 ustawy o refundacji leków [30] limit w grupie dla leków stosowanych w programach lekowych (wszystkie leki uwzględnione w propozycji 2.) wyznacza ten produkt, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego grupy limitowej z roku poprzedniego.

Na tej podstawie produkt biopodobny/generyczny może wyznaczać limit finansowania w grupie leku oryginalnego w przypadku zadeklarowania wysokich dostaw dopełniających 110% obrotu ilościowego leku oryginalnego z roku poprzedniego.

Propozycja polega na skorelowaniu (najprawdopodobniej w trakcie negocjacji Komisji Ekonomicznej z wnioskodawcami za leki biopodobne/generyczne, tj. przedstawieniu odpowiednich wytycznych Komisji Ekonomicznej przed negocjacjami) cen leku biopodobnego/generycznego z deklaracją wysokości dostaw we wniosku tak, aby skłonić wnioskodawcę za leki biopodobne/generyczne do zadeklarowania wysokich dostaw i tym samym najwyższych oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (przy dostawach na poziomie 110% zapotrzebowania lub wyższych – tylko 25% redukcja ceny w odniesieniu do leku oryginalnego; w przypadku niższych dostaw – wyższa redukcja cen leków biopodobnych/generycznych wg algorytmu: $25\% / \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania}[\%] \times 110\%$).

W przypadku braku dopełnienia 110% zapotrzebowania ilościowego przez lek biopodobny/generyczny limit w grupie uwzględniającej lek oryginalny i lek biopodobny/generyczny będzie wyznaczany przez lek droższy – lek oryginalny (limit finansowania dla leku biopodobnego/generycznego będzie obniżony do ceny leku biopodobnego/generycznego).

W takiej sytuacji zaproponowana korelacja ceny leków biopodobnych/generycznych i deklarowanej wysokości dostaw będzie związana z wyższą redukcją ceny leku tak, aby docelowo zrównoważyć brak obniżenia limitu (np. w przypadku zapewnienia 50% zapotrzebowania wymagana około 55% redukcja ceny w odniesieniu do leku oryginalnego).

Wydaje się prawdopodobne, iż nawet w przypadku braku zmiany limitu w grupie (pełne finansowanie leku oryginalnego) świadczeniodawca chętniej zakupi lek tańszy niż zamrozi większe środki finansowe kupując lek oryginalny (przy uwzględnieniu różnicy pomiędzy momentem zakupu leku, jego

zastosowaniem i refundacją jego ceny – zwrotem kosztu przez NFZ). W takiej sytuacji nawet brak zmiany wysokości limitu w grupie przy istotnie niższej cenie leku biopodobnego/generycznego z wysokim prawdopodobieństwem przełoży się na rzeczywiste oszczędności dla płatnika publicznego.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku dwóch wnioskodawców za leki biopodobne/generyczne, którzy łącznie zadeklarują dostawy dopełniające 110% zapotrzebowania, ale osobno istotnie niższe (np. po 55%) wówczas, przy wynegocjowanej redukcji ceny zgodnie z przedstawionym algorytmem dla każdego leku biopodobnego/generycznego ($50\% = 25\% / 55\% \times 110\%$) i wskazanych powyżej założeniach, rzeczywista redukcja wydatków będzie wyższa i będzie wynosić około 50% całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leku oryginalnego.

Powyższe wynika z sytuacji, w której wdrożone zostaną łącznie: zgodna z ustawą o refundacji redukcja limitu dla leku oryginalnego i wynegocjowanie istotnie niższych cen leków biopodobnych/generycznych.

Ze względu na brak danych dotyczących liczby i skłonności do zagwarantowania wysokości dostaw przez podmioty odpowiedzialne za leki biopodobne/generyczne, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono w/w aspektu – uwzględniono docelową redukcję na poziomie 25% całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację leków oryginalnych.

W przypadku osobnej grupy limitowej dla leków biopodobnych/generycznych (np. w sytuacji innych wskazań objętych refundacją) obserwowane będą analogiczne zależności jak przedstawiono powyżej, przy czym nie będzie obserwowana redukcja limitu finansowania leków oryginalnych niezależnie od zadeklarowanych wysokości dostaw leków biopodobnych/generycznych.

W takiej sytuacji propozycja polega wyłącznie na skorelowaniu cen leku biopodobnego/generycznego z deklaracją wysokości dostaw we wniosku z uwzględnieniem takiego samego, przedstawionego powyżej algorytmu, ale przy uwzględnieniu dodatkowo różnic we wskazaniach objętych refundacją (przy dostawach na poziomie 110% zapotrzebowania lub wyższych i przy pełnym pokryciu wskazań objętych refundacją – tylko 25% redukcja ceny w odniesieniu do leku oryginalnego; w przypadku niższych dostaw i/albo innego zakresu wskazań objętych refundacją – wyższa redukcja cen leków biopodobnych/generycznych wg algorytmu: $25\% / \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania}[\%] \times 110\% / \text{stopień zgodności wskazań objętych refundacją}$).

2.5.3. KALKULACJE PRZEPROWADZONE W RAMACH PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ

Zakres wykorzystania uwzględnionych leków określono na podstawie danych przedstawionych w [45] (styczeń – grudzień 2018 roku). W ramach ekstrapolacji wydatków z budżetu płatnika publicznego na

Stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. Analiza racjonalizacyjna.



analizowane leki, uwzględniono aktualne dane dotyczące 2018 roku [45]. Założono stałe w horyzoncie czasowym wykorzystanie wspomnianych produktów leczniczych (brak wzrostu rynku sprzedaży, co wiąże się z konserwatywnym podejściem).

Uwzględnione w obliczeniach parametry oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

2.5. Propozycja 2 uwolnienia środków finansowych



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku pierwszego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z [45] (dane refundacyjne z 2018 roku);
- ✓ Założono wynegocjowanie redukcji kosztu leku przy następnej decyzji refundacyjnej; sumaryczną redukcję wydatków skalkulowano na poziomie około 15% (średnia redukcja cen oficjalnych leków, których refundacja na kolejny okres została przedłużona w 2017 roku);
- ✓ Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez zwłoki;
- ✓ Założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak określono na podstawie [45]);
- ✓ W horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku drugiego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z [45] (dane refundacyjne z 2018 roku);
- ✓ Założono wprowadzenie do Wykazu produktów biopodobnych/generycznych przy znacznej redukcji ceny w odniesieniu do produktów oryginalnych; sumaryczną redukcję wydatków skalkulowano na poziomie około 25% (minimalna redukcja obserwowana dla leków stosowanych w programach lekowych w latach 2013 – 2017);
- ✓ Obniżkę obliczono od dnia wejścia w życie pierwszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia po dniu wygaśnięcia okresu ochrony patentowej, ustalonym na podstawie [92] (leki biopodobne/generyczne), przedłużonym o co najmniej 3 miesiące (okres przeznaczony na procesy administracyjne; wielokrotność dwumiesięcznych przedziałów); przy estymacji daty kolejnych Obwieszczeń Ministra Zdrowia założono 2 miesięczne odstępy od 1 września 2018 roku, przy pierwszym Obwieszczeniu wprowadzającym proponowane rozwiązania, ustalonym na moment objęcia refundacją wnioskowanej technologii (art 11 ust 3 i art 13 ust 2 ustawy [30]);
- ✓ Założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak określono na podstawie [45]);
- ✓ W horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

Nie proponowano rozwiązań wymagających oceny skuteczności klinicznej, ponieważ rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego jest wystarczającym kryterium podobnej

skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014.

Wartość poszczególnych parametrów uwzględnionych przy ww. przekształceniach przedstawiono w rozdziale 2.5. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „AR calculation” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację ww. danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ($78,02\% \times 12/11$).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$). [REDACTED]

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ($85,25\% \times 12/11$). [REDACTED]

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,2% ($87,23\% \times 12/11$). [REDACTED]

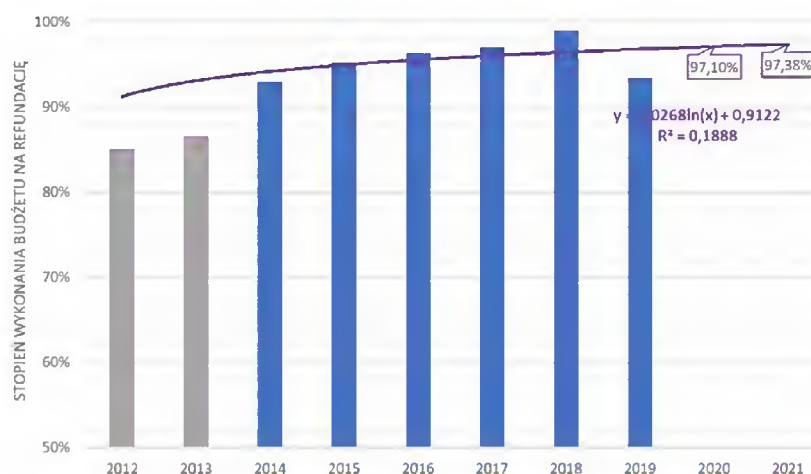
Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2017 roku świadczą, że do końca listopada 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 88,26%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 96,3% ($88,26\% \times 12/11$). [REDACTED]

Dostępne dane wskazują, że w 2017 roku nie został przekroczony budżet na refundację. Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 8 stycznia 2018 roku, w okresie do końca listopada 2017 wykonano 88,9% budżetu przeznaczanego na refundację na rok 2017. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2017 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosą około 97%. [REDACTED]

Na podstawie komunikatu DGL z 4 stycznia 2019 roku ustalono także, że również w 2018 roku nie przekroczono budżetu na refundację (90,72% do końca listopada 2018 r.; ekstrapolacja wskazuje na wykorzystanie budżetu w 2018 roku na poziomie 99%). [REDACTED]

Komunikat DEF NFZ z dnia 6 maja 2019 roku wskazuje, że w 2019 roku również nie jest spodziewane przekroczenie budżetu na refundację (23,36% do końca marca 2019 r.; ekstrapolacja wskazuje na wykorzystanie budżetu w 2019 roku na poziomie 93,4%). [REDACTED]

Również ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację nie wskazuje na przekroczenie budżetu na refundację do końca 2021 roku (wykres poniżej).



Rysunek 1. Prognoza stopnia wykonania budżetu na refundację.

Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nier refundowanych technologii lekowych.

Niemniej jednak w niniejszym opracowaniu zaproponowano odrębne, niezwiązane z planem finansowym NFZ, rozwiązania racjonalizacyjne.

3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

[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]

3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet [110] oraz wyników niniejszej analizy racjonalizacyjnej (wysokość uwolnionych środków finansowych płatnika publicznego wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań) przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]



4. DYSKUSJA

Celem analizy była ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania dinutuksymabu beta w leczeniu nerwiaka zarodkowego [110].

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała możliwość uzyskania środków finansowych w wysokości co najmniej równej wysokości dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, określonych w ramach analizy wpływu na budżet [110].

Obliczenia związane z proponowanymi rozwiązaniami racjonalizacyjnymi uwzględniają najbardziej aktualne informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów, dostępne na podstawie różnych publikacji Narodowego Funduszu Zdrowia lub Ministra Zdrowia.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia. Nie proponowano rozwiązań wymagających oceny skuteczności klinicznej. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego jest wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 (www.aotm.gov.pl).

5. WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, których wdrożenie pozwoli uwolnić środki finansowe z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego, towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [110], uwzględniającego refundację stosowania produktu leczniczego

Qarziba[®] w leczeniu nerwiaka zarodkowego, w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

[REDACTED]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych [110].

[REDACTED]

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

Ustalono, że w latach 2012 – 2018 nie został przekroczony budżet na refundację leków. [REDACTED]

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: cze 2018).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2018.1054.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.39)
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, cze 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, cze 2018 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-03-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: lut 2018)
- [45] Komunikat DGL z 25-03-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [46] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>.
- [47] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2018. <https://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+aktualizacja+maj+2018r>
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] GUS. Trwanie życia w 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-2,12.html>.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.ups.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm>.
- [55] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>
- [56] Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. www.estymator.com.pl
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Qarziba (Dinutuximab beta EUSA). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf
- [58] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [59] Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, Diller LR, Cheung NK, Wolden S, Robison LL, Sklar CA. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst. 2009 Aug 19;101(16):1131-40.
- [60] Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, Mitchell D, Wall DA, Pullenayegum E, Barr RD. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. Pediatr Blood Cancer. 2016 Sep;63(9):1615-21.
- [61] Rebholz CE, Reulen RC, Toogood AA, Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL, Kuehni CE, Hawkins MM. Health care use of long-term survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4181-8.
- [62] Barr RD, Simpson T, Whitton A, Rush B, Furlong W, Feeny DH. Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood--a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. Eur J Cancer. 1999 Feb;35(2):248-55.
- [63] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK, Shimada H, Grupp SA, Seeger R, Reynolds CP, Buxton A, Reisfeld RA, Gillies SD, Cohn SL, Maris JM, Sondel PM; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010 Sep 30;363(14):1324-34.
- [64] Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, Casale F, Viscardi E, Bianchi M, D'Angelo P, Zanazzo GA, Luksch R, Favre C, Tamburini A, Haupt R. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. Eur J Cancer. 2009 Nov;45(16):2835-42.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Katalog produktów odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [68] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 14/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [69] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Ankieta uzyskana w ramach badania kwestionariuszowego oraz uzupełnienia przesłane przez eksperta. Data on file.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia. Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [74] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia. Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [76] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [77] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>

- [78] GUS. *Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30.06.2017 r.* <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-ian-struktura-w-przekroju-terytorialnym-ian-w-dniu-30-06-2017-r-6,22.html>
- [79] Rarecare. RARECARE database [Online]. Available: <http://dcnapp4.dcn.ed.ac.uk/rcnet/searchpage.aspx>
- [80] Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2202-11.
- [81] Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(13):2081-91.
- [82] ERG. Dinutuximab for treating high-risk neuroblastoma [ID 799]. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1420608>
- [83] Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):289-97.
- [84] Kushner BH, Modak S, Kramer K, LaQuaglia MP, Yataghene K, Basu EM, Roberts SS, Cheung NK. Striking dichotomy in outcome of MYCN-amplified neuroblastoma in the contemporary era. *Cancer.* 2014 Jul 1;120(13):2050-9.
- [85] Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, Zhang Y, Pearson AD, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Cohn SL; International Neuroblastoma Risk Group. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20;27(3):365-70.
- [86] Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, Maris JM, London WB, Buxton A, Stram D, Castleberry RP, Shimada H, Sandler A, Shamberger RC, Look AT, Reynolds CP, Seeger RC, Matthay KK; Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1313-23.
- [87] Szychot E, Peregud-Pogorzelski J, Wawryków P, Brodkiewicz A. Evidence for the efficacy of immunotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *Postępy Hig Med Dosw (Online).* 2016 Sep 28;70(0):1001-1004.
- [88] London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, Naranjo A, Park JR. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer.* 2017 Dec 15;123(24):4914-4923.
- [89] Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan LC. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Oct 17:1-11.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Yanik GA, Villablanca JG, Maris JM, Weiss B, Groshen S, Marachelian A, Park JR, Tsao-Wei D, Hawkins R, Shulkin BL, Jackson H, Goodarjian F, Shimada H, Courtier J, Hutchinson R, Haas-Koga D, Hasenauer CB, Czarnecki S, Katzenstein HM, Matthay KK. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approach to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Apr;21(4):673-81.
- [95] Katherine K. Matthay, Brian H. Kushner. Chapter 12. Treatment of Relapsed and Refractory Neuroblastoma. In: Nai-Kong V. Cheung, Susan L. Cohn. *Neuroblastoma.* 2006. eknygos.lsmuni.lt/springer/309/193-211.pdf
- [96] Pasqualini C, Dufour C, Goma G, Raquin MA, Lapiere V, Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Feb;51(2):227-31.
- [97] Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, Kramer K, Gollamudi S, Heller G, Gerald W, Yeh S, Finn R, Larson SM, Wuest D, Byrnes M, Dantis E, Mora J, Cheung IY, Rosenfield N, Abramson S, O'Reilly RJ. N7: a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol.* 2001 Jan;36(1):227-30.
- [98] Herron-Cologna R. Children With Neuroblastoma Improve With Double Stem Cell Transplant. *Oncology Times:* July 25th, 2016 - Volume 38 - Issue 14 - p 24 doi: 10.1097/01.COT.0000490056.13089.3f
- [99] Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5271-6.
- [100] London WB, Frantz CN, Campbell LA, Seeger RC, Brumback BA, Cohn SL, Matthay KK, Castleberry RP, Diller L. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 20;28(24):3808-15.

- [101] Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, Kretschmar C, Cohn SL. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):208-13.
- [102] Venkatramani R, Malogolowkin M, Davidson TB, May W, Sposto R, Mascarenhas L. A phase I study of vincristine, irinotecan, temozolomide and bevacizumab (vitb) in pediatric patients with relapsed solid tumors. *PLoS One*. 2013 Jul 22;8(7):e68416.
- [103] Kushner BH, Modak S, Kramer K, Basu EM, Roberts SS, Cheung NK. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: a high-dose salvage regimen and review of the literature. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):665-71.
- [104] Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics*. 2016 Jan-Feb;36(1):258-78.
- [105] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med*. 1999 Oct 14;341(16):1165-73.
- [106] ERG. Dinutuximab beta for treating high-risk neuroblastoma [ID910]. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1519402/#/>
- [107] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407
- [108] NICE. Dinutuximab beta. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10069/documents>
- [109] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1617-1629
- [110] **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego.** Kraków, cze 2018 roku.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej w 2017 roku.	8
Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1.	8
Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1.	9
Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych.....	9
Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.	15
Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.....	15
Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.	19
Tabela 8. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [108] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.	19