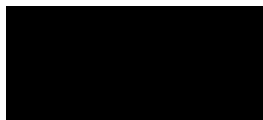




**Enhertu[®] (trastuzumab derukstekan) w leczeniu
chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem
piersi z niską ekspresją HER2**



ANALIZA RACJONALIZACYJNA



Kraków, luty 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

| | | |
|--|--|--------------------|
| Analizę racjonalizacyjną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792 | |
| Autorzy analizy racjonalizacyjnej | Imię i nazwisko | Wkład pracy |
| | | |
| Analiza racjonalizacyjna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe) | AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa | |
| 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 | 8 |
| 2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH | 11 |
| 2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH | 17 |
| 3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ | 18 |
| 3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE..... | 18 |
| 3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH..... | 20 |
| 3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ | 22 |
| 4. DYSKUSJA | 22 |
| 5. WNIOSKI KOŃCOWE | 23 |
| 6. BIBLIOGRAFIA | 25 |
| 7. SPIS TABEL | 31 |

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 |
| HER2 | ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu |
| HER2- | Rak piersi z brakiem ekspresji genów dla HER2 (IHC0) |
| HER2- (wcześniejsza definicja) | Rak piersi z brakiem ekspresji lub niską ekspresją genów dla HER2 (IHC0, IHC+ lub IHC++/ISH-), tj. HER2- oraz HER2-Low wg aktualnego podziału łącznie |
| HER2+ | Rak piersi HER2-dodatni, tj. wykazujący nadekspresję genów dla receptorów naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2; IHC+++ lub IHC++/ISH+) |
| HER2-Low | Rak piersi z niską ekspresją genów dla HER2 (IHC+ lub IHC++/ISH-) |
| IHC | ang. <i>Immunohistochemistry</i> ; Immunohistochemia |
| ISH | ang. <i>In situ hybridization</i> ; Hybrydyzacja <i>in situ</i> |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| płatnik publiczny | podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Minister Zdrowia w niektórych przypadkach świadczeń) |

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 [136], uwzględniającego refundację produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania 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 2 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 latach 2017-2022, 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, że realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [REDACTED]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają [REDACTED]

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

Ustalono, że w latach 2012 – 2022 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 589 mln PLN w 2020 roku, około 431 mln PLN w 2021 roku i około 1 mld PLN w 2022 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 [REDAKTOWANE] z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego [136].

Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [136].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Prezentowano propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] związanych z objęciem refundacją produktu Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego [136].

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 [REDAKTOWANE] wydatków z budżetu płatnika publicznego [136].

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 [136].

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniono wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od momentu decyzji 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 [136] wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] przeznaczzonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:

[REDACTED]

[REDACTED]

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 latach 2017 – 2022 oraz momentu wygaśnięcia obecnie trwającego okresu refundacyjnego [37], zidentyfikowano leki spełniające następujące kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w ostatnich latach roku,
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2023 – 2025 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2023 – 2025.

Celem oszacowania możliwej do wykonania przez Ministerstwo Zdrowia redukcji kosztu ww. leków przy następnej decyzji refundacyjnej, przeanalizowano zmiany oficjalnych cen leków stosowanych w programach lekowych, których okres refundacyjny został przedłużono w ostatnich latach.

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 przypadała 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.

| 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 (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 „Obliczenia_AR” modelu dołączonego do opracowania.

Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER. Analiza racjonalizacyjna.



Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1.

| Substancja czynna | Produkt (kody EAN) | Wartość świadczeń w 2022 | Data przedłużenia okresu refundacji |
|-------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| | | | |

Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1.

| | Bez redukcji | | Z redukcji | |
|--|--------------|-------|------------|-------|
| | Rok 1 | Rok 2 | Rok 1 | Rok 2 |
| | | | | |

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 przeznaczonego 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 jednego 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% |
| <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 wrzesień 2022 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 jedyne go 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 przeznaczanego 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 przeznaczanego 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 [84] (styczeń – grudzień 2021 roku). W ramach ekstrapolacji wydatków z budżetu płatnika publicznego na analizowane leki, uwzględniono aktualne dane dotyczące 2021 roku [84]. 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.

Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER. Analiza racjonalizacyjna.



Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.

| Nazwa (EAN leku oryginalnego) | Wartość świadczeń w 2022 | Uwzględniona wartość świadczeń | Data wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej* | Data wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego redukcję kosztu |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---|---|
| | | | | |

* na podstawie [92].

Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.

| Nazwa | Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy - BRAK REDUKCJI* | | Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy - Z REDUKCJĄ* | |
|--------------------------|--|-------|---|-------|
| | Rok 1 | Rok 2 | Rok 1 | Rok 2 |
| | | | | |
| Liczba dni w roku | 366 | 365 | 366 | 365 |

* na podstawie danych przedstawionych w [84] (marża hurtowa 5% - taka jak w całym horyzoncie analizy); założono stałe w czasie wykorzystanie uwzględnionych produktów.

2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku pierwszego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono roczną wycenę świadczeń z 2022 roku [113];
- ✓ 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 latach 2017-2021);
- ✓ 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);
- ✓ 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 roczną wycenę świadczeń z 2022 roku [113];
- ✓ 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 – 2023);
- ✓ 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 3 miesięczne odstępy od 1 stycznia 2024 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);
- ✓ 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 „Obliczenia_AR” 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 ($79,39\% \times 12/11$). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

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% ($85,25\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w tym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczył 95,2% ($87,23\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2015 roku zostało więc około 546 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2017 roku świadczą, że do końca listopada 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w tym roku wyniósł 88,26%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczył 96,3% ($88,26\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2016 roku zostało około 439 mln PLN.

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 przeznaczonego na refundację na rok 2017. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2017 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosły około 97%. Niewykorzystanych zostało więc około 357 mln PLN.

W 2018 roku nie został przekroczony budżet na refundację. Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 10 października 2019 roku, w tym roku wykonano 98,93% budżetu przeznaczonego na refundację. Niewykorzystanych zostało więc około 133 mln PLN.

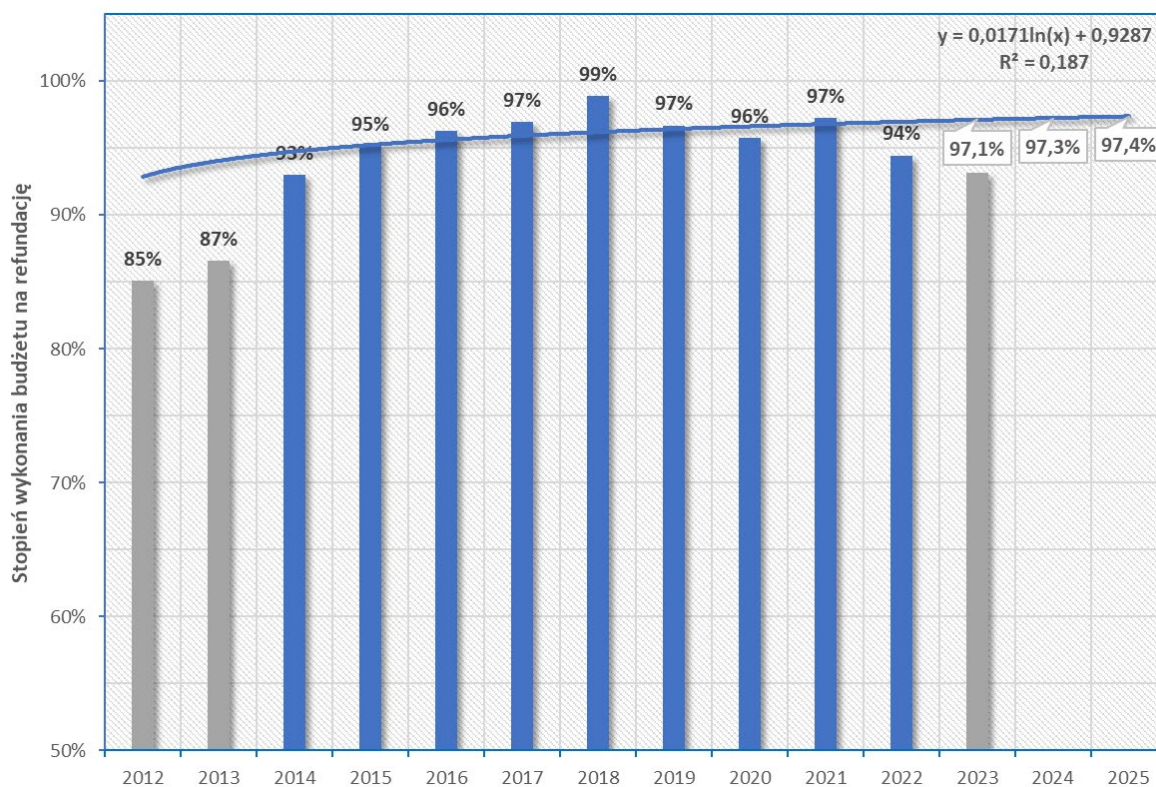
Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 8 stycznia 2020 roku, w okresie do końca listopada 2019 wykonano 88,64% budżetu przeznaczonego na refundację na rok 2019. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2019 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosły około 96,7%. Niewykorzystanych zostało więc około 436 mln PLN.

Na podstawie komunikatu DGL z 6 października 2020 roku ustalono, że w 2020 roku nie przekroczono budżetu na refundację (63,86% do końca sierpnia 2020; ekstrapolacja wskazuje na wykorzystanie budżetu w 2020 roku na poziomie 95,8% i brak wykorzystania około 589 mln PLN).

Na podstawie komunikatu DGL z 4 lipca 2022 roku ustalono, że w 2021 roku nie przekroczono budżetu na refundację (wykorzystanie budżetu w 2021 roku na poziomie 97,26% i brak wykorzystania około 431 mln PLN).

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 4 stycznia 2023 roku, w okresie od stycznia do końca listopada 2022 wykonano 86,59% budżetu przeznaczonego na refundację na rok 2022. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2022 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosą około 94% (brak wykorzystania około 1 mld PLN do końca roku).

Również ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację sugeruje brak przekroczenia tego budżetu w najbliższych latach (rysunek poniżej).



Rysunek 1. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania 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

Wyniki analizy przedstawiono poniżej.

3.2. Wysokość uwolnionych środków finansowych wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych



Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.

| | Rok 1 | Rok 2 | Okres 2 lat |
|--|-------|-------|-------------|
| | | | |

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

Tabela 8. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [136] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.

| | Rok 1 | Rok 2 | Okres 2 lat |
|------------|------------|------------|-------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

** ujemne wartości wskazują na dodatkowe oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii oraz realizacji proponowanych rozwiązań

Zaobserwowano, że proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności [REDACTED] związane z refundacją produktu leczniczego Enhertu® [136]. Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [136], będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej [REDACTED]

4. DYSKUSJA

Celem analizy była ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] [136].

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 [136].

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 [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [136], uwzględniającego refundację stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDAKTOWANE] w trakcie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Określono, że realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [REDAKTOWANE]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [136].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [136] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie co najmniej [REDAKTOWANE]

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

Ustalono, że w latach 2012 – 2022 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 357 mln PLN w 2017 roku, około 133 mln PLN w 2018 roku, około 436 mln PLN w 2019 roku, około 589 mln PLN w 2020 roku, około 431 mln PLN w 2021 roku i około 1 mld PLN w 2022 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: październik 2023).
- [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 8 stycznia 2021 roku 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 2021 r. poz. 74.).
- [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] Zeliaś 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] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.

-
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [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: październik 2023).
- [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 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, październik 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2023 roku.
- [42] Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
- [43] Raport refundacyjny z dnia 01.09.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html>
- [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: październik 2023).
- [45] 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.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2023. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Viale G, Basik M, Niikura N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open*. 2023;8(4):101615. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101615
- [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.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
-

- [55] Abbasvandi F, Bayat M, Akbari A, et al. Tumor characteristics and survival rate of HER2-low breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):16719. Published 2023 Oct 4. doi:10.1038/s41598-023-43186-8
- [56] KRN, sierpień 2023; <http://onkologia.org.pl/>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>
- [58] SEER, sierpień 2023; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>, https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=622&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=race&chk_race_8=8&hdn_sex=3&age_range=1&dvopt_precision=1&advopt_show_ci=on
- [59] Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Kluźniak W, Lener M, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Lubiński J, Dębniak T. Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population. *Breast Cancer.* 2021 Jan;28(1):226-235. doi: 10.1007/s12282-020-01151-7. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32888145; PMCID: PMC7796867.
- [60] Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol.* 2022;35(8):1075-1082. doi:10.1038/s41379-022-01019-5
- [61] Biesaga B, Janecka-Widła A, Kołodziej-Rzepa M, Mucha-Malecka A, Slonina D, Ziobro M, Wysocka J, Adamczyk A, Majchrzyk K, Niemiec J, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Harazin-Lechowska A. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer.* 2021 Nov 27;16(1):67. doi: 10.1186/s13027-021-00405-z. PMID: 34838092; PMCID: PMC8626918.
- [62] Gliniewicz A, Zielińska A, Kwiatkowska K, Dudek-Godeau D, Bielska-Lasota M. Survival in women diagnosed with breast and cervical cancer in Poland – compared to European countries, based on CONCORD - 3 Programme. *Przegl Epidemiol.* 2018;72(4):499-508. doi: 10.32394/pe.72.4.25. PMID: 30810005.
- [63] Halaven (Eribulin) - cena, dawkowanie, wskazania leku - LEKInfo24.pl. <https://www.lekinfo24.pl/lek/Halaven,roztwor-dowstrzykiwan,id,13427.html#:~:text=Cena%20100%25%20%28z%20%29%3A%202210%2C00%20Wskazania%20Orefundacyjne%20Opis%20profesjonalny,do%20wstrzykiwa%20%28%20%2C44%20mg%20fml%29%201%20fio%20lka%20%20ml>
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 90/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [74] Gunda A, Basavaraj C, Serkad V CP, Adinarayan M, Kolli R, Siraganahalli Eshwaraiah M, Saura C, Ruiz F, Gomez P, Peg V, Jimenez J, Sprung S, Fiegl H, Brunner C, Egle D, Bhattacharyya GS, Bakre MM. A retrospective validation of CanAssist Breast in European early-stage breast cancer patient cohort. *Breast.* 2022 Feb 22;63:1-8. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.010. Epub ahead of print. PMID: 35245746; PMCID: PMC8892025.
- [75] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej (1w). Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- [76] Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM. HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes From Real-World Data of a Large Nationwide Cohort. *Mod Pathol.* 2023;36(4):100087. doi:10.1016/j.modpat.2022.100087
- [77] Jiang C, Perimbeti S, Deng L, Shapiro CL, Gandhi S. Clinical outcomes of de novo metastatic HER2-low breast cancer: a National Cancer Database Analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):135. Published 2022 Dec 30. doi:10.1038/s41523-022-00498-8
- [78] Wu Y, Zhong R, Ma F. HER2-low breast cancer: Novel detections and treatment advances. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;181:103883. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103883

- [79] Scott M, Vandenberghe ME, Scorer P i wsp. Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) assay. 2021;39(15_suppl):1021–1021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1021
- [80] Watanabe AH, Willis C, Pavilack-Kirker M, i wsp. CLO22-090: Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes of Patients With Advanced HER2-Low Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(3.5):CLO22-090. <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/3.5/article-pCLO22-090.xml>
- [81] Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):213–9
- [82] Kurozumi S, Padilla M, Kurozumi M i wsp. HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jul 1;158(1):99–111.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>
- [85] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F i wsp. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *Ana Lluçh*;15. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>
- [86] Komunikat DGL z dnia 25-09-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C i wsp. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_ MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 2021;23:112. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01492-x>
- [88] Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M i wsp. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer; *NPJ Breast Cancer* 2021, 7(1): 137.
- [89] Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):391–7.
- [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] Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG i wsp. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. *Breast*. 2022;66:278–84
- [95] Shi Q, Yu J, Liu D i wsp. Distribution, dynamic evolution, and clinical outcomes of patients with advanced breast cancer according to HER2 expression. *BMC Cancer*. 2023;23(1).
- [96] Gampenrieder SP, Dezentjé V, Lambertini M i wsp. Influence of HER2 expression on prognosis in metastatic triple-negative breast cancer—results from an international, multicenter analysis coordinated by the AGMT Study Group. *ESMO Open*. 2023;8(1)
- [97] Li Y, Abudureheyimu N, Mo H i wsp. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2022 Jan 17;11.
- [98] Yuan, Castellanos, Fidyk i wsp. Metastatic patterns and outcomes by HER2 and hormone receptor status in patients with metastatic breast cancer. *ASCO*. 2023; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1031
- [99] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7851-99-2022-zlc>
- [100] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 68/2023. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8124-68-2023-zlc>
- [101] Yang J, Han J, Zeng N, Yan X. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan in previously treated human epidermal growth factor receptor 2-low metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231169983. Published 2023 May 21. doi:10.1177/17588359231169983

- [102] Zhu Y, Liu K, Zhu X, Qin Q, Zhu H. Trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy for patients with HER2-low advanced breast cancer: A US-based cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1025243. Published 2022 Oct 28. doi:10.3389/fphar.2022.1025243
- [103] Lang Y, Wu B, Liu X. Economic Evaluation of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2022;14:453-463. Published 2022 Dec 9. doi:10.2147/BCTT.S389696
- [104] Shi D, Liang X, Li Y, Chen L. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan for previously treated HER2-low advanced breast cancer. *PLoS One.* 2023;18(8):e0290507. Published 2023 Aug 24. doi:10.1371/journal.pone.0290507
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [112] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [113] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [114] Peng Y, Wang L, Peng L, et al. Cost-Effectiveness of Trastuzumab Deruxtecan for HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States [published online ahead of print, 2023 Aug 1]. *Clin Ther.* 2023;S0149-2918(23)00264-3. doi:10.1016/j.clinthera.2023.07.014
- [115] Zhan M, Huang Z, Xu T, Xu X, Zheng H, Wu F. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low advanced breast cancer based on DESTINY-Breast04. *Front Public Health.* 2023;11:1049947. Published 2023 Jun 30. doi:10.3389/fpubh.2023.1049947
- [116] Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) (cadth.ca). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305-Enhertu.pdf>
- [117] Huang X, Lin D, Lin S, et al. Cost-effectiveness and Value-based Pricing of Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer With Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer.* 2023;23(5):508-518. doi:10.1016/j.clbc.2023.03.013
- [118] Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.27.2021. Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: Leczenie drobnowłókniowego oraz niedrobnowłókniowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Materiał przekazany przez Wnioskodawcę.
- [119] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 91/2023 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8169-91-2023-zlc>
- [120] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [121] Narayan P, Dilawari A, Osgood C, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Unresectable or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2108-2116. doi:10.1200/JCO.22.02447
- [122] Mosele F, Deluche E, Lusque A i wsp. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. Dodatkowe wyniki: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02478-2#Sec22>
- [123] Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1887-1896. doi:10.1200/JCO.19.02318
- [124] Trodelvy. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>
- [125] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 27/2023 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8033-27-2023-zlc>
- [126] Kruszwicka M., Lisiecki R., Leczenie neoadiuwantowe u chorej na HER2-dodatniego raka piersi - opis przypadku i przegląd aktualnych zaleceń. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja 2015, tom 1, nr 3.*

-
- [127] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 80/2020 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6683-80-2020-zlc>
- [128] Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. University of Sheffield. 2013. <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
- [129] Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, Pennington B, Crowther MJ, Abrams KR, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2020. <https://www.sheffield.ac.uk/media/34188/download?attachment>
- [130] Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. Value Health [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Sep 1];19(6):704–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712695/>
- [131] Remák E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. Br J Cancer. 2004;91:77–83
- [132] NICE. Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515>
- [133] NICE. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA632>
- [134] Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Qual Life Res. 2007;16(6):1073-81
- [135] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683-902
- [136] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2023 roku.

7. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej. | 9 |
| Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1. | 10 |
| Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1. | 10 |
| Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych. | 11 |
| Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2. | 16 |
| Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń..... | 16 |
| Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań. | 21 |
| Tabela 8. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [117] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN. | 22 |