

Ewa Borowiack<sup>1</sup>, Magdalena Marzec<sup>1</sup>, Anna Nowotarska<sup>1</sup>, Joanna Jarosz<sup>1</sup>, Agata Orkisz<sup>1</sup>, Patrycja Przęda-Machno<sup>2</sup>

## CHANCE OF REIMBURSEMENT FOR ADD-ON THERAPIES IN POLAND AND IN THE WORLD - REVIEW OF THE REIMBURSEMENT RECOMMENDATION

### SZANSA NA REFUNDACJĘ TERAPII DODANYCH W POLSCE I NA ŚWIECIE – PRZEGLĄD REKOMENDACJI REFUNDACYJNYCH

NUEVO HTA CLP<sup>1</sup>, Pfizer LLC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NUEVO HTA s.c., <sup>2</sup>Pfizer Polska Sp. z o.o.

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Oncology drugs combined with standard therapies (so-called add-on therapies, e.g. bevacizumab, palbociclib) often receive negative recommendations regarding the legitimacy of public financing, issued by government agencies responsible for their assessment, i.e. health technology assessment agencies. The aim of the study was to estimate the scale of the problem related to the reimbursement of add-on therapies used in the treatment of breast and genitourinary cancers in Poland and in the world.

**MATERIAL AND METHODS.** A multimodal approach was used to select add-on therapies. The reimbursement routes were analysed in 8 reference countries (Poland, Canada, England, Wales, France, Scotland, Australia, New Zealand). Based on a systematic search, data for breast and urogenital cancers were included.

**RESULTS.** A total of 68 reimbursement documents for add-on therapies were identified. The analysis showed that in Poland, 20% of innovative schemes including add-on therapies should be reimbursed, while in the world the percentage of positive recommendations reaches 56%. It was observed that globally (including data for Poland) the chance for a favorable reimbursement recommendation for add-on therapies is 53%, with 29% being positive recommendations with limitations. In Poland, the majority of negative recommendations concern genitourinary cancers in comparison to breast cancer (83% vs 75%).

**CONCLUSIONS.** Poland is at the head of the countries in terms of the number of negative reimbursement recommendations. Bearing in mind the world's need of modifying the criteria for the evaluation of oncological therapies in the context of the possibility of their reimbursement, one should expect a change in the approach to the assessment of the legitimacy of financing innovative add-on therapies in Poland.

**Key words:** *add-on therapy, cancer, recommendation*

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Leki onkologiczne łączone ze standardowymi terapiami (tzw. terapie dodane np. bewacyzumab, palbocyklib) częstokroć uzyskują negatywne rekomendacje, dotyczące zasadności objęcia ich finansowaniem publicznym, wydawane przez rządowe agencje odpowiedzialne za ich ocenę tj. agencje oceny technologii medycznych. Celem opracowania było oszacowanie skali problemu związanego z refundacją terapii dodanych, stosowanych w leczeniu nowotworów piersi oraz nowotworów układu moczowo-płciowego w Polsce i na świecie.

**MATERIAŁ I METODY.** Do wyboru terapii dodanych zastosowano podejście wielomodelowe. Analizie poddano ścieżki refundacyjne w 8 krajach referencyjnych (Polska, Kanada, Anglia, Walia, Francja, Szkocja, Australia, Nowa Zelandia). Na podstawie systematycznego wyszukiwania uwzględniono dane dla nowotworów piersi oraz układu moczowo-płciowego.

**WYNIKI.** Zidentyfikowano 68 dokumentów refundacyjnych dla terapii dodanych. W przeprowadzonej analizie wykazano, iż w Polsce 20% innowacyjnych schematów uwzględniających terapie dodane, powinno być refundowanych, natomiast na świecie odsetek pozytywnych rekomendacji sięga 56%. Zaobserwowano, że globalnie (z uwzględnieniem danych dla Polski) szansa na korzystną rekomendację refundacyjną dla terapii dodanej stanowi 53%, przy czym 29% stanowią rekomendacje pozytywne z ograniczeniami. W Polsce większa część negatywnych rekomendacji dotyczy nowotworów układu moczowo-płciowego w porównaniu do nowotworów piersi (83% vs 75%).

**WNIOSKI.** Polska znajduje się na czele państw pod względem liczby negatywnych rekomendacji refundacyjnych. Mając na uwadze wskazywaną na świecie potrzebę modyfikacji kryteriów służących ocenie terapii onkologicznych w kontekście możliwości ich refundacji, należy oczekiwać zmiany podejścia do oceny zasadności finansowania innowacyjnych terapii dodanych w Polsce.

**Słowa kluczowe:** *nowotwór, terapia dodana, rekomendacja*

## INTRODUCTION

Two stages can be distinguished in the reimbursement process. The first involves the evaluation of health technology on the basis of the health technology assessment report attached to the reimbursement application according to the Polish guidelines of The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT). Based on the analyses verified by AOTMiT, a recommendation is issued by the president of AOTMiT regarding the legitimacy of the technology reimbursement. This project focused on this stage of the reimbursement process.

In the comprehensive assessment of new therapy, the basis is a reliable methodology of conducted clinical trials and the selection of significant end points to assess the progress of the therapy. The correct assessment of the expected benefits for the patient can only be made on the basis of reliable data on the efficacy and safety of the therapy. It should also be determined whether, according to current medical knowledge and clinical practice with the available resources, there is another, safe and similarly effective alternative. In particular, this applies to patients who are in an advanced stage of cancer.

The final decision made by the decision-maker should include an answer to the question whether from the point of view of society, one can afford to bear the cost of the evaluated therapy and it does not constitute too much burden for the payer's budget. (1-4)

The therapeutic process with the use of new active substances should in particular include cases in which the currently used treatment regimens are not sufficiently effective or have no clinical justification. Examples of innovative oncology drugs added to the standard therapy (add-on therapy, AOT) are bevacizumab or palbociclib.

In the literature there is no precise definition of AOT, often used in oncological treatment. Assuming a broad approach to the subject of AOT, this type of therapy can be considered independently of the stage of therapy, i.e.:

- Combination therapy (administered at the same time, i.e. at the time of standard therapy) to increase the likelihood of remission, overall survival (OS), progression-free survival (PFS).
- Maintenance treatment aimed, for example, at increasing the duration of remission.

## WSTĘP

W procesie refundacyjnym można wyróżnić dwa etapy. Pierwszy obejmuje ocenę technologii medycznych na podstawie dołączanego do wniosku refundacyjnego raportu oceny technologii medycznych wg obowiązujących w Polsce wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Na podstawie zweryfikowanych przez AOTMiT analiz wydawana jest rekomendacja przez prezesa AOTMiT odnośnie zasadności refundacji technologii. Niniejszy projekt koncentrował się na tym etapie procesu refundacyjnego.

Przy kompleksowej ocenie nowej terapii podstawą jest wiarygodna metodyka przeprowadzanych badań klinicznych oraz dobór istotnych punktów końcowych oceny postępu zastosowanej terapii. Prawidłowa ocena spodziewanych korzyści dla pacjenta może być dokonana jedynie w oparciu o rzetelne dane o skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Należy również określić, czy według aktualnej wiedzy medycznej i praktyki klinicznej, przy posiadanych zasobach istnieje inna, bezpieczna i podobnie skuteczna alternatywa. W szczególności dotyczy to pacjentów będących w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.

Ostateczna decyzja podejmowana przez decydenta powinna obejmować odpowiedź na pytanie, czy z punktu widzenia społeczeństwa, można pozwolić sobie na ponoszenie kosztu ocenianej terapii i nie stanowi ona zbyt dużego obciążenia dla budżetu płatnika. (1-4).

Proces terapeutyczny z użyciem nowych substancji czynnych powinien w szczególności obejmować przypadki chorych, u których obecnie stosowane schematy leczenia nie są wystarczająco skuteczne, albo nie mają uzasadnienia klinicznego. Przykładem innowacyjnych leków onkologicznych dodawanych do terapii standardowych (ang. *add-on therapy*, AOT) są bewacyzumab czy palbociclib.

W literaturze nie obowiązuje jedna precyzyjna definicja AOT, często stosowanych w leczeniu onkologicznym. Zakładając szerokie podejście do tematyki AOT, ten rodzaj terapii można rozpatrywać niezależnie od etapu terapii, tzn.:

- Leczenie skojarzone (podawane w tym samym czasie, tj. w momencie terapii standardowej) w celu zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia remisji, wydłużenia całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS), progresji bez objawów choroby (ang. progression-free survival, PFS).
- Leczenie podtrzymujące, mające na celu np. wydłużenie czasu trwania remisji.

Despite the emergence on the market of innovative oncology therapies, often used in the last-round treatment plan, there is a discrepancy between the number of treatments approved by regulatory institutions - the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration, and the number of treatments actually available to the patient (through financing from public funds), which results from the commonly used assessment criteria. Organizations that allow substances on the market are based on the added clinical value of the drug, and recommendations and reimbursement decisions are based primarily on pharmacoeconomic indicators (5).

One of the main pharmacoeconomic indicators which is used by health technology assessment agencies to issue a reimbursement recommendation is the incremental cost-utility ratio (ICUR). It is the result of the most commonly used method of economic evaluation - cost-utility analysis. In the case of AOT therapy, it is very difficult to demonstrate cost-effectiveness, which is the main premise to issue a negative recommendation (6-7). Due to the phenomenon of exceeding the adopted profitability threshold by the majority of innovative anticancer treatments, the use of an identical method of economic assessment for all medical technologies - regardless of the indication - arouses controversy (8-9).

The guidelines for the assessment of medical technologies in Poland (August 2016 – version 3.0) among the types of available intervention distinguish therapies added to the standard of treatment (add-on), which may suggest that their specificity affects different criteria in the reimbursement process. Meanwhile, the AOT distinction is not developed in the part concerning the economic aspects of technology assessment (including higher cost-effectiveness thresholds) and therefore does not affect the criteria for making reimbursement recommendations (the same rigid profitability thresholds apply for all therapies) (10).

**Study goal.** In order to quantify the scale of the recommendation problem for add-on therapies in Poland against the reference countries, an analysis of available reimbursement recommendations for the selected therapeutic area breast cancer (BC) and urogenital cancer (UC) was carried out.

## MATERIAL AND METHODS

In the selection of innovative add-on therapies used in the treatment of breast and urogenital cancers (cancer of the uterus, ovary and kidney), a multimodal approach with systematic review was applied. Search and selection were carried out in the period between 1 and 31 December 2016, while statistical analysis was performed in January and February 2017. The

Pomimo pojawiających się na rynku innowacyjnych terapii onkologicznych, często stosowanych w ostatnim rzucie leczenia pacjentów, obserwuje się rozdzźwięk pomiędzy liczbą terapii dopuszczonych do stosowania przez instytucje nadzorujące – Europejską Agencję Leków i amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków a liczbą terapii rzeczywiście dostępnych dla pacjenta (dzięki finansowaniu ze środków publicznych), co wynika ze stosowanych powszechnie kryteriów oceny. Organizacje dopuszczające substancje do stosowania opierają się na dodanej wartości klinicznej leku, a rekomendacje i decyzje refundacyjne oparte są przede wszystkim o wskaźniki farmakoekonomiczne (5).

Jednym z głównych wskaźników farmakoekonomicznych, które wykorzystują agencje oceny technologii medycznych celem wydania rekomendacji refundacyjnej jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR). Jest on wynikiem jednej z najczęściej stosowanych metod oceny ekonomicznej – analizy koszty-użyteczność. W przypadku terapii AOT, bardzo trudno jest wykazać efektywność kosztową, co stanowi główną przesłankę do wydania negatywnej rekomendacji refundacyjnej (6-7). W związku ze zjawiskiem przekraczania przyjętego progu opłacalności przez większość innowacyjnych metod leczenia przeciwnowotworowego, stosowanie identycznego sposobu oceny ekonomicznej dla wszystkich technologii medycznych – niezależnie od wskazania – wzbudza liczne kontrowersje. (8-9).

Aktualnie obowiązujące wytyczne oceny technologii medycznych w Polsce (sierpień 2016 – wersja 3.0) wśród rodzajów dostępnych interwencji wyróżniają terapie dodane do standardu leczenia (ang. *add-on*), co może sugerować, że ich specyfika ma wpływ na odmienne kryteria w procesie refundacji. Tymczasem wyróżnienie AOT nie ma rozwinięcia w części dotyczącej aspektów ekonomicznych oceny technologii (m.in. wyższych progów opłacalności kosztowej) i przez to nie wpływa na kryteria podejmowania rekomendacji refundacyjnych (obowiązujące sztywne progi opłacalności dla wszystkich terapii) (10).

**Cel badania.** W celu ilościowego oszacowania skali problemu rekomendacyjnego dla terapii dodanych w Polsce na tle krajów referencyjnych przeprowadzono analizę dostępnych rekomendacji refundacyjnych dla wybranego obszaru terapeutycznego: nowotwory piersi (ang. *breast cancer*, BC) i nowotwory układu moczowo-płciowego (ang. *urogenital cancer*, UC).

## MATERIAŁ I METODY

Przy wyborze innowacyjnych terapii dodanych stosowanych w leczeniu nowotworów piersi oraz układu moczowo-płciowego (nowotwór macicy, jajnika i nerki) zastosowano podejście wielomodelowe z wykorzystaniem przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie oraz selekcję przeprowadzono w okresie 1-31.12.2016

selection of studies was made based on the inclusion criteria, which were developed prior to the statement (Tab. I). The analysis was selected independently by two analysts. The discrepancies between the analysts were resolved by consensus or with the participation of a third party.

r., natomiast analizę statystyczną wykonano w styczniu i lutym 2017 r. Wyboru opracowań dokonano w oparciu o kryteria włączenia, które opracowano przed przystąpieniem do zestawienia (Tab. I). Dobór opracowań do analizy wykonało niezależnie dwóch analityków. Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

Table I. Inclusion and exclusion criteria

Tabela I. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań

Parameter	Inclusion criteria	Exclusion criteria
<b>Therapeutic area</b>	Breast cancer and urogenital cancer	Incompatible with the inclusion criteria.
<b>Intervention</b>	Therapies added to standard treatment: add-on type	In the case where several refund recommendations were identified for one country, the most recent one was selected for analysis.
<b>Results</b>	The criteria determining the positive or negative recommendation will be indicated (e.g. ICUR / - ICER indicator, cost / QALY, other).	
<b>Publication language</b>	Polish and English	Incompatible with the inclusion criteria.
<b>Type of publication</b>	Reports and secondary studies in the area of HTA / reimbursement / Market Access Materials available on-line	Incompatible with the inclusion criteria.

QALY - quality adjusted life years (lata życia skorygowane o jakość); ICUR - incremental cost-utility ratio (inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność); ICER - incremental cost-effectiveness ratio (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność); HTA - health technology assessment (ocena technologii medycznych)

In the first stage, the materials of the European Medicines Agency were analysed in order to identify information on drug authorization in the European market. Next, the characteristics of medicinal products (SPCs) were analysed to assess their qualifications as a therapy added to standard treatment regimens. The verification was performed in two stages, by analysis of the indication and analysis of the studies presented in the SPC (with particular reference to the description of the use of the drug). Finally, the choice of therapy was validated by analysing the available clinical guidelines. It was also necessary to determine what the standard of treatment in a given disease unit looks like in order to verify whether the selected therapies added meet the condition of innovation. The validation was also used to verify that all potential added therapies were identified.

The list of identified add-on therapies was evaluated with the current guidelines from the analysed therapeutic area:

- Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015); (11)
- ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). (2014); (12)
- Recommendations for diagnostic and therapeutic procedures in malignant tumours in 2013 (PTOK 2013); (13)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); (14).

W pierwszym etapie dokonano analizy materiałów Europejskiej Agencji Leków pod kątem identyfikacji informacji dotyczących autoryzacji leków na rynku europejskim. Następnie przeanalizowano charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) pod kątem oceny ich kwalifikacji, jako terapii dodanych do standardowo stosowanych schematów leczenia. Weryfikację wykonano dwustopniowo poprzez analizę wskazania oraz analizę badań przedstawianych w ChPL (ze szczególnym uwzględnieniem opisu dotyczącego stosowania leku). Ostatecznie dokonano walidacji wyboru terapii poprzez analizę dostępnych wytycznych klinicznych. Należało również ustalić, jak wygląda standard leczenia w danej jednostce chorobowej w celu weryfikacji, czy wybrane terapie dodane spełniają warunek innowacyjności. Walidacja posłużyła również weryfikacji, czy wszystkie potencjalne terapie dodane zostały zidentyfikowane.

Listę zidentyfikowanych terapii dodanych oceniono z aktualnymi wytycznymi z analizowanego obszaru terapeutycznego:

- Pierwotny rak piersi: Zalecenia ESMO w zakresie praktyki klinicznej dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji (2015); (11)
- Międzynarodowe wytyczne ESO-ESMO dotyczące zaawansowanego raka piersi (ABC2) (2014); (12)
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (PTOK 2013); (13)
- Kliniczne wytyczne praktyki w onkologii NCCN (NCCN Guidelines®); (14).

For the identified add-on substances used in breast and urogenital cancers, analysis of reimbursement recommendations was made on the basis of available documents. Materials regarding the current situation of patients' access to selected add-on therapies (as part of reimbursement) were verified by state agency websites for 8 countries: Poland, France, England, Wales, Scotland, Australia, Canada and New Zealand (15-22). The selection of systems included in the comparison was made based on the availability of data and references for AOTMiT in the process of preparing national recommendations.

The statistical analysis was carried out in Microsoft Excel 2010. Among the reimbursement recommendations identified, the results for Poland were presented against the background of other countries.

## RESULTS

Identified add-on therapies used in 2 therapeutic areas: breast and urogenital cancers were compared in Table II. The statistical analysis including the combined data for breast and urogenital cancers contains information for 7 add-on substances (bevacizumab, everolimus, pertuzumab, palbociclib, lapatinib, olaparib, trabectedin) administered as part of 18 treatment regimens. The largest number of therapeutic regimens is for bevacizumab. In total, the sample in the analysed area (breast and genitourinary cancers) was 68 reimbursement recommendations identified for 8 countries.

Table II. Selected areas with add-on substances  
Tabela II. Wybrane obszary wraz z substancjami dodanymi

Therapeutic area	Numbers of add-on substances	Numbers of add-on therapies*	Number of reimbursement recommendation
<b>Breast cancer</b>	<b>5 add-on substances</b>	<b>10 add-on therapies</b>	<b>34 documents</b>
		Bevacizumab (2) Everolimus (1) Pertuzumab (2) Palbociclib (2) Lapatinib (3)	
<b>Urogenital cancer</b>	<b>3 add-on substances</b> Uterus cancer: 1 substance Ovarian cancer: 3 substances Kidney cancer: 1 substance	<b>8 add-on therapies</b>	<b>34 documents</b>
		Bevacizumab (6) Olaparib (1) Trabectedin (1)	

\* takes into account different indications

The analysis of reimbursement recommendations showed that in Poland, according to AOTMiT, 1/5 of innovative schemes with add-on therapies should be reimbursed, while in the world the percentage of positive recommendations goes over 50% (Fig. 1).

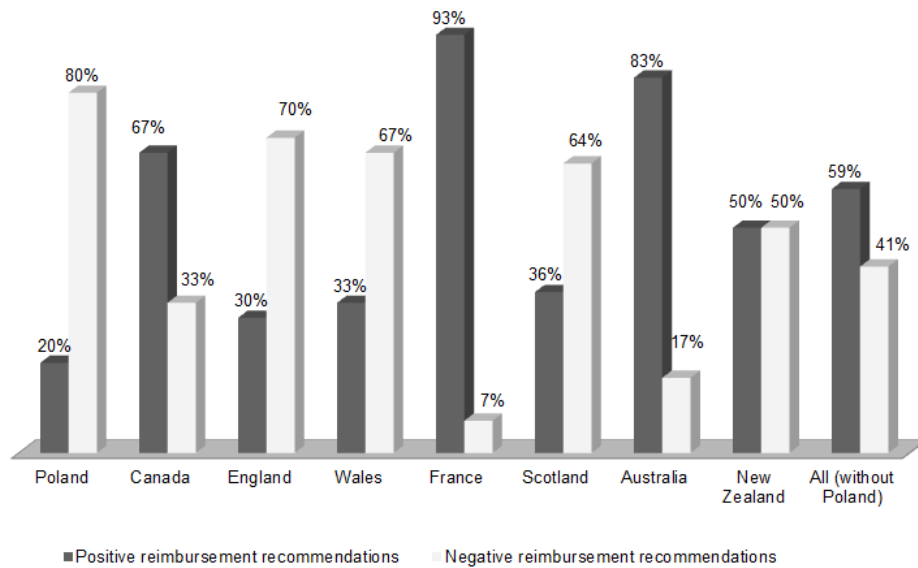
Dla zidentyfikowanych substancji dodanych stosowanych w nowotworach piersi i układu moczowo-płciowego wykonano analizę rekomendacji refundacyjnych na podstawie odnalezionych dokumentów. Materiały dotyczące aktualnej sytuacji dostępu pacjentów do wybranych terapii dodanych (w ramach refundacji) zweryfikowano za pomocą stron agencji państwowych dla 8 krajów: Polska, Francja, Anglia, Walia, Szkocja, Australia, Kanada i Nowa Zelandia (15-22). Wyboru systemów uwzględnionych w porównaniu dokonano na podstawie dostępności danych oraz referencyjności dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w procesie przygotowywania rekomendacji krajowych.

Analizę statystyczną przeprowadzono w programie Microsoft Excel 2010. Spośród wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych przedstawiono wyniki dla Polski na tle innych analizowanych krajów.

## WYNIKI

Zidentyfikowane terapie dodane stosowane w ramach 2 obszarów terapeutycznych: nowotwór piersi oraz nowotwory układu moczowo-płciowego zestawiono w Tabeli II. Przeprowadzona analiza statystyczna uwzględniająca łączne dane dla nowotworu piersi oraz nowotworów układu moczowo-płciowego zawiera informacje dla 7 substancji dodanych (bewacyzumab, ewerolimus, pertuzumab, palbocyclob, lapatynib, olaparib, trabektedyna), podawanych w ramach 18 schematów leczenia. Największa liczba schematów z terapią dodaną dotyczy bewacyzumabu. Łącznie próbie badaną w analizowanych nowotworach (piersi oraz układu moczowo-płciowego) stanowiło 68 rekomendacji refundacyjnych zidentyfikowanych dla 8 krajów.

Przeprowadzona analiza rekomendacji refundacyjnych wykazała, iż w Polsce w opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 1/5 innowacyjnych schematów z terapią dodaną powinno być refundowanych, natomiast na świecie odsetek pozytywnych rekomendacji sięga ponad 50% (Ryc. 1).



BC – breast cancer (nowotwór piersi), UC – urogenital cancer (nowotwory układu moczowo-płciowego)

Figure 1. Percentage of positive and negative reimbursement recommendations depending on the country of the decision-making process (BC and UC)

Rycina 1. Odsetek pozytywnych i negatywnych rekomendacji refundacyjnych w zależności od kraju wydawania rekomendacji (łącznie BC i UC)

Of all analysed countries, this percentage is the lowest in Poland. The highest number of positive recommendations was recorded in France and Australia. Comparable values were noticed for 3 institutions in the United Kingdom (England, Scotland and Wales), i.e. for NICE, SMC, AWMSG. More than half of positive recommendations were issued in Canada, while in New Zealand, a comparable number of both positive and negative recommendations were observed.

Considering the results globally (including data for Poland), over half of reimbursement recommendations are positive, with 55% of them being positive recommendations with restrictions (Fig. 2).

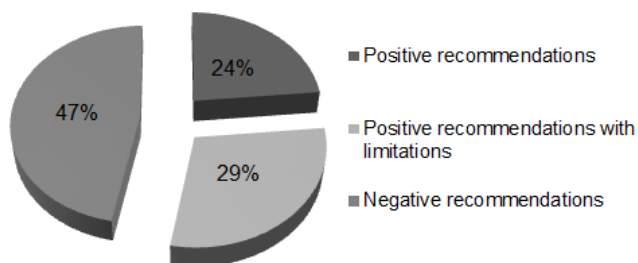


Figure 2. Percentage of positive / positive with limitations / negative recommendations among all decisions

Rycina 2. Odsetek rekomendacji refundacyjnych pozytywnych / pozytywnych z ograniczeniami/negatywnych wśród wszystkich rekomendacji

Of the 8 countries, the number of negative recommendations in Poland is the highest, with a significant proportion of genitourinary cancers (Fig. 3). In the remaining countries, a higher percentage of positive reimbursement recommendations for UC compared to BC was recorded.

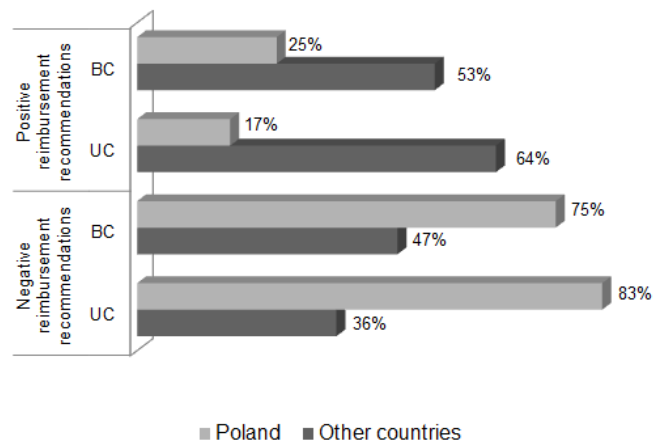
Spośród wszystkich analizowanych krajów odsetek ten w Polsce jest najniższy. Największą liczbę pozytywnych rekomendacji refundacyjnych odnotowano we Francji oraz Australii. Porównywalne wartości dostrzeżono dla 3 instytucji wchodzących w skład Wielkiej Brytanii (Anglii, Szkocji i Walii) tj. dla NICE, SMC, AWMSG. Ponad połowę pozytywnych rekomendacji wydano w Kanadzie, natomiast w Nowej Zelandii zaobserwowano porównywalną liczbę pozytywnych, jak i negatywnych rekomendacji refundacyjnych.

Rozpatrując wyniki globalnie (z uwzględnieniem danych dla Polski) ponad połowa rekomendacji refundacyjnych jest pozytywna, przy czym 55% z nich stanowią rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (Ryc. 2).

Spośród 8 krajów, to w Polsce liczba negatywnych rekomendacji refundacyjnych jest największa, przy czym znaczna ich część dotyczy nowotworów układu moczowo-płciowego (Ryc. 3). Z kolei w pozostałych krajach odnotowano większy odsetek pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla UC w porównaniu do BC. Szczegółowa analiza zgromadzonych danych wskazała, iż w Anglii, Walii oraz Australii zdecydowanie większa część negatywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczy UC (Ryc. 4), podobnie jak w Polsce. Odwrotną sytuację dostrzeżono natomiast w Kanadzie, Francji oraz Szkocji. Wśród wskazywanych przyczyn negatywnych rekomendacji wydawanych w Polsce dla AOT, kluczową rolę odgrywa brak efektywności kosztowej (mierzonej za pomocą ICER/ICUR). W rezultacie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, iż w Polsce we wszystkich analizach ekonomicznych będących podstawą rekomendacji refundacyjnej dla terapii dodanych, stosowanych w BC i UC wskaźniki ICUR przekraczały dopuszczalny próg opłacalności.

A detailed analysis of the collected data indicated that in England, Wales and Australia there is definitely a greater part of the negative reimbursement recommendations for UC (Fig. 4), similarly in Poland. The opposite situation was noticed in Canada, France and Scotland.

Among the indicated reasons for negative recommendations issued in Poland for AOT, the lack of cost-effectiveness (measured using ICER / ICUR) plays a key role. The statistical analysis showed that in Poland, in all economic analyses being the basis for the reimbursement recommendation for add-on therapies used in BC and UC, ICUR indices exceeded the acceptable cost-effectiveness threshold. In other countries (Fig. 5), ICUR was below the profitability threshold in about 80% of reimbursement recommendations, although the percentage of positive recommendations for added therapies remained at a high level.



BC – breast cancer (nowotwór piersi), UC – urogenital cancer (nowotwory układu moczowo-płciowego)

Fig. 3. Percentage of reimbursement recommendations (positive / negative) Poland versus other countries  
Ryc. 3. Odsetek rekomendacji refundacyjnych (pozytywnych / negatywnych) Polska versus inne kraje

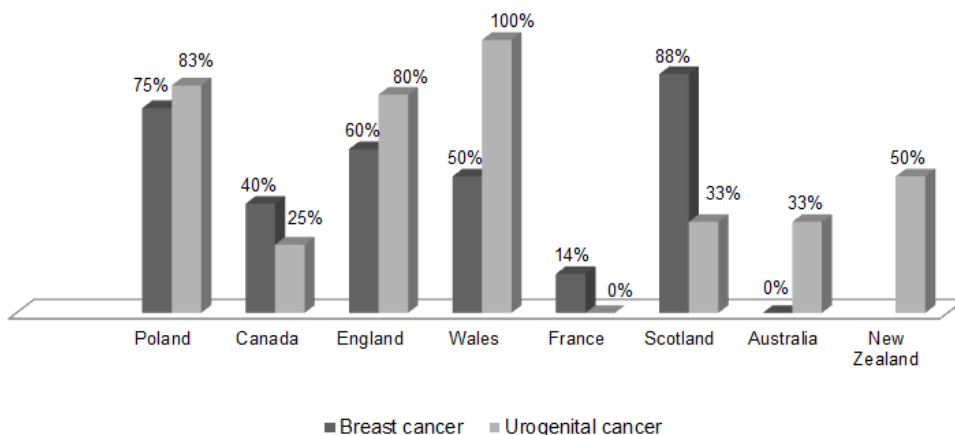
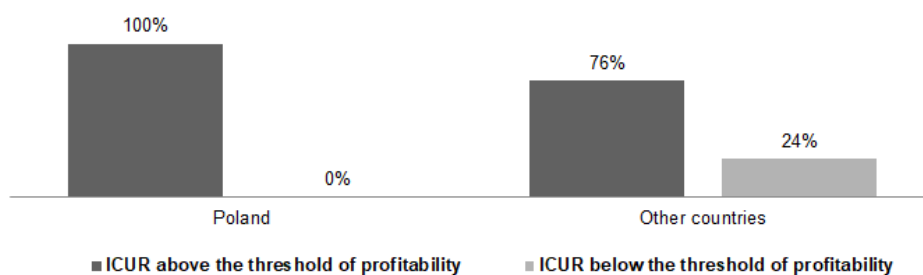


Fig. 4. Percentage of negative reimbursement recommendations varies by country  
Ryc. 4. Odsetek negatywnych rekomendacji refundacyjnych w zależności od kraju wydawania rekomendacji



ICUR – incremental cost-utility ratio (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność)

Fig. 5. ICUR in reimbursement recommendations  
Ryc. 5. Wielkość wskaźnika ICUR w rekomendacjach refundacyjnych

DISCUSSION

The subject of the study was not a comprehensive assessment of differences between individual health care systems, but paying attention to measurable indicators, and their role in the first stage of the reimbursement process.

W innych krajach (Ryc. 5), ICUR znajdował się poniżej progu opłacalności w około 80% rekomendacji refundacyjnych, pomimo tego odsetek pozytywnych rekomendacji dla terapii dodanych pozostał na wysokim poziomie.

Reimbursement recommendations from countries with a higher GDP than those recorded in Poland were included in the analysis. Therefore, the countries from Central and Eastern Europe were not included, which would undoubtedly increase the credibility of the inference. The choice of reference countries for Poland was dictated by restrictions on access to data. It should be remembered that selected countries are also a reference for decision-makers (AOTMiT) in the reimbursement documents prepared by them. From an analytical point of view, this approach seems to be the most reasonable.

The authors of the publication realize that the reimbursement processes vary between countries, both taking into account the guidelines for HTA analysis and the criteria for granting reimbursement. However, the ICUR indicator is a universal tool, and although the amount of GDP varies, the most frequently chosen (recommended by the WHO) threshold of profitability, which is three times the GDP, enables comparative analysis. The issue of access to new oncological therapies is an up-to-date subject taken in medical literature (23-28). This means that access to therapy through reimbursement is crucial for the medical community and the constantly growing group of cancer patients. The overriding consideration is the selection of well-defined, transparent criteria to assess the appropriateness of public funding of add-on therapies used in oncology.

Substances added to standard therapies (e.g. bevacizumab, palbociclib) have problems with obtaining a positive reimbursement recommendation - not only in Poland, but also in other countries (Fig. 4), as confirmed by the results of this analysis. The lowest percentage of negative recommendations was observed in France and Australia. Poland is at the head of the countries with the lowest percentage of positive recommendations for AOT used in breast and urogenital cancers.

In order to assess the level of interest of the scientific community in the specificity of add-on therapies used in oncology in the context of reimbursement, a systematic review was carried out. In the identified publications, no specific attention was paid to the specificity of add-on therapies. In addition, no similar studies that would analyse reimbursement recommendations for innovative add-on therapies used in oncological diseases were found. Therefore, it was not possible to conduct a detailed discussion referring to the results of similar analyses in the discussed area.

Responding to the publications in the field of reimbursement of oncological therapies available in the Polish literature, the publication of Władysław 2014 should be mentioned, where the AOTMiT recommendations regarding financing of oncological therapies from public funds were analysed in terms of the role of surrogates in assessing effectiveness and safety (29). The authors

## DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania nie była kompleksowa ocena różnic pomiędzy poszczególnymi systemami ochrony zdrowia, a zwrócenie uwagi na mierzalne wskaźniki, i ich rolę w pierwszym etapie procesu refundacyjnego.

Do analizy włączono rekomendacje refundacyjne pochodzące z krajów o PKB wyższym niż odnotowywane w Polsce. Nie uwzględniono tym samym krajów z Europy środkowo-wschodniej, co niewątpliwie zwiększyłoby wiarygodność wnioskowania. Wybór krajów referencyjnych dla Polski był podyktowany ograniczeniami w dostępie do danych. Należy pamiętać, że wybrane kraje są referencyjne również dla podmiotów decyzyjnych (AOTMiT) w przygotowywanych przez nie dokumentach refundacyjnych. Z analitycznego punktu widzenia, podejście to wydaje się jak najbardziej uzasadnione.

Autorzy publikacji zdają sobie sprawę, że procesy refundacyjne różnią się pomiędzy krajami zarówno biorąc pod uwagę wytyczne w zakresie analiz HTA jak i kryteriów przyznawania refundacji. Jednakże, wskaźnik ICUR jest uniwersalnym narzędziem i choć wysokość PKB jest różna, to najczęściej wybierana (rekomendowana przez WHO) wysokość progu opłacalności, jaką jest trzykrotność PKB, umożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej.

Problematyka dostępu do nowych terapii onkologicznych jest tematem aktualnym, podejmowanym w literaturze medycznej (23-28). Oznacza to, że kwestie dostępu do terapii poprzez refundację mają kluczowe znaczenie dla środowiska medycznego i nieustannie rosnącej grupy pacjentów nowotworowych. Nadrzędną sprawą pozostaje dobór odpowiednio zdefiniowanych, przejrzystych kryteriów do oceny zasadności finansowania ze środków publicznych terapii dodanych stosowanych w onkologii.

Substancje dodawane do terapii standardowych (np. bevacizumab, palbociclib) napotykać na problemy z uzyskaniem pozytywnej rekomendacji refundacyjnej, nie tylko w Polsce, ale również w innych krajach (Ryc. 4), co potwierdziły wyniki niniejszej analizy. Najniższy odsetek negatywnych rekomendacji zaobserwowano we Francji oraz w Australii. Polska znajduje się na czele państw z najniższym odsetkiem pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla AOT stosowanych w nowotworach piersi i układu moczowo-płciowego.

W celu oceny stopnia zainteresowania środowiska naukowego specyfiką terapii dodanych stosowanych w onkologii w kontekście refundacji, przeprowadzono uzupełniająco przegląd systematyczny doniesień naukowych. W zidentyfikowanych opracowaniach nie zwrócono wyraźnej uwagi na specyfikę terapii dodanych. Ponadto nie odnaleziono podobnych publikacji, które analizowałyby rekomendacje refundacyjne dla innowacyjnych terapii dodanych stosowanych w chorobach onkologicznych. Z tego względu nie było moż-



of the publication assessed that in 2007-2013, AOTMiT issued a total of 160 recommendations regarding 116 drug and non-drug therapies in oncological indications and 44 in hematological indications (the study did not distinguish individual groups of drugs). The authors' research goal was to present basic definitions related to the most commonly used endpoints in oncology, to identify similarities and differences between them, and to analyse their impact on recommendations for financing cancer therapies from public funds. The distribution of positive and negative recommendations is presented according to the level of significance of clinical outcomes jointly for all oncological therapies. It is not possible to compare the results of this analysis with the publication *Władysiuk 2014* (29), because the conducted analysis is the first study drawing attention to reimbursement recommendations for innovative add-on therapies used in oncological patients (breast and genitourinary cancers) for 8 reference countries.

It should be noted that initiatives aimed at presenting the scale of the problem of access to innovative therapies in oncology are taken by patient organizations. In 2015, the Oncological Foundation for Young People ALIVIA, together with EY, developed a report on the differences in access to therapies between Poland and the European Union and Switzerland (30). The scope of the analysis included evaluation of availability through reimbursement and actual use of 30 selected medicines admitted to trading by the European Medicines Agency since 2004. The selection criteria included use (sales in kg) and high sales value (2013 quarter IV - 2014 quarter III). Among the therapies were drugs used in breast cancer. The authors of the study, following the analysis of the available data, assessed negatively the situation of the Polish oncological patient compared to other Europeans. Unfortunately, in their opinion, Poland belongs to the countries with the lowest number of reimbursed new oncology drugs and low use of these drugs. Restrictions in access also result from a long process of placing them on the list of reimbursed drugs.

This analysis has been carried out for add-on therapies from two selected therapeutic areas and concerns reimbursement recommendations, which constitute the first part of the reimbursement process (final decisions were not analysed). It would be reasonable in the future to conduct the analysis for other cancer diseases in order to check the chances of obtaining a positive recommendation for innovative add-on therapies in the whole field of oncology. In addition, further analysis can answer important questions: is the ICUR indicator an appropriate tool for making decisions on the reimbursement of added therapies, or does the methodology in economic assessments translate into reimbursement recommendations - and what are the determinants of the recommendations.

liwości przeprowadzenia szczegółowej dyskusji odnoszącej się do wyników analogicznych analiz w omawianym obszarze.

Ustosunkowując się do dostępnych w polskiej literaturze opracowań z zakresu problematyki refundacyjnej terapii onkologicznych, należy wymienić publikację *Władysiuk 2014*, gdzie analizie poddano rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania terapii onkologicznych ze środków publicznych pod kątem roli surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (29). Autorzy publikacji ocenili, że w latach 2007-2013 AOTMiT wydała łącznie 160 rekomendacji dotyczących 116 leków i świadczeń nielekowych we wskazaniach onkologicznych oraz 44 we wskazaniach hematologicznych (w badaniu nie wyodrębniono poszczególnych grup leków). Celem badawczym autorów było przedstawienie podstawowych definicji związanych z najczęściej stosowanymi punktami końcowymi w onkologii, określenie podobieństw i różnic między nimi, oraz analiza ich wpływu na rekomendacje dotyczące finansowania terapii onkologicznych ze środków publicznych. Podział rekomendacji pozytywnych i negatywnych przedstawiono według poziomu istotności wyników klinicznych łącznie dla wszystkich terapii onkologicznych. Nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy z publikacją *Władysiuk 2014* (29), ponieważ przeprowadzona analiza jest pierwszym badaniem zwracającym uwagę na rekomendacje refundacyjne innowacyjnych terapii dodanych stosowanych u pacjentów onkologicznych (nowotwory piersi i układu moczowo-płciowego) dla 8 krajów referencyjnych.

Należy zauważyć, że inicjatywy mające na celu przedstawienie skali problemu dostępu do terapii innowacyjnych w onkologii podejmują organizacje pacjentów. W 2015 roku Fundacja Onkologiczna Osób Młodych ALIVIA wraz z firmą EY opracowała raport dotyczący wskazania różnic w dostępie do terapii pomiędzy Polską a krajami Unii Europejskiej i Szwajcarii. (30) Zakres analizy obejmował kwestie dostępności poprzez refundację oraz faktycznego wykorzystania 30 wybranych leków, dopuszczonych do obrotu przez Europejską Agencję Leków od 2004 roku. Kryteria doboru leków obejmowały wykorzystanie (sprzedaż w kg) oraz wysoką wartość sprzedaży (2013 kwartał IV – 2014 kwartał III). Wśród terapii uwzględniono leki stosowane w raku piersi. Autorzy opracowania po przeanalizowaniu dostępnych danych ocenili negatywnie sytuację polskiego pacjenta onkologicznego na tle innych Europejczyków. Niestety w ich rzeczowej opinii Polska należy do krajów z najmniejszą liczbą refundowanych nowych leków onkologicznych oraz o niskim stopniu wykorzystania tych leków. Ograniczenia w dostępie wynikają również z wydłużonego procesu wprowadzania ich na listę leków refundowanych. (30)

Niniejsza analiza statystyczna została przeprowadzona dla substancji dodanych stosowanych w dwóch wybranych obszarach terapeutycznych i dotyczy wydanych

## CONCLUSIONS

Indicating the validity of a different approach in the process of issuing reimbursement recommendations, in particular in the aspect of economic issues, for countries such as Poland, where one profitability threshold for all types of therapy is currently in force, is a valid topic. The initiated discussion may constitute a supplement to the analysed area of oncological diseases, especially in the case of add-on therapies which prove to be problematic when it comes to the obtaining of a positive reimbursement. Undeniably, the criteria for making the decisions should remain comprehensive and take into account aspects of the available budget, innovativeness and comprehensiveness of the drug, the degree of rarity of the disease, as well as the possible clinical benefit and unmet social need.

It is worth mentioning that actions are taken in Poland to create a new model of oncology technology assessment in terms of financing them from public funds (28). However, they do not take into account the specificity of substances added to standard therapies.

## REFERENCES

1. Lim CS, Lee YG, Koh Y, et al. International comparison of the factors influencing reimbursement of targeted anti-cancer drugs. *BMC Health Serv Res* 2014 Nov 29; 14:595. doi: 10.1186/s12913-014-0595-0.
2. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015 Aug; 26(8):1547-73.
3. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, et al. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2015;11(1):9–15.
4. Zyśk R, Krzakowski M, Jassem J et al. Istotność kliniczna korzyści terapeutycznej w ocenie leków przeciwnowotworowych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2015;11(1):1-8.
5. IZWOZ Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych. Kierunki Zmian. Warszawa 2016. <http://instytuty.lazarski.pl/izwoz/wydawnictwa/raport-mechanizmy-wczesnego-dostepu-do-lekow-innowacyjnych-na-swiecie/>: [ostatni dostęp: 11.01.2017].
6. Rodgers M, Soares M, Epstein D, et al. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2011 May;15 Suppl 1:1-12. doi: 10.3310/hta15suppl1/01.
7. Poonawalla IB, Parikh RC, Du XL, et al. Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2015 Nov;33(11):1155-85. doi: 10.1007/s40273-015-0304-9.
8. IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. Impact of Cost-per-QALY Reimbursement Criteria on Access to Cancer Drugs. *Value in Health* 2016; 19(8).

rekomendacji refundacyjnych, które stanowią pierwszą część procesu refundacyjnego (nie analizowano finalnych decyzji refundacyjnych). Zasadne byłoby rozważyć w przyszłości przeprowadzenie analizy dla pozostałych chorób nowotworowych celem sprawdzenia, jakie są szanse na uzyskanie pozytywnej rekomendacji dla schematów z użyciem innowacyjnych terapii dodanych w całym obszarze onkologii. Ponadto dalsza analiza może odpowiedzieć na kolejne istotne pytania: czy wskaźnik ICUR jest odpowiednim narzędziem do podejmowania decyzji o refundacji terapii dodanych, czy zastosowana metodyka w ocenach ekonomicznych przekłada się na rekomendacje refundacyjne, oraz jakie są determinanty wydanych rekomendacji refundacyjnych.

## WNIOSKI

Wskazywanie zasadności odmiennego podejścia w procesie wydawania rekomendacji refundacyjnych, w szczególności w aspekcie kwestii ekonomicznych, dla krajów takich jak Polska, gdzie obecnie obowiązuje jeden próg opłacalności dla wszystkich rodzajów terapii, jest tematem zasadnym. Rozpoczęta dyskusja, może stanowić uzupełnienie w analizowanym obszarze chorób onkologicznych, zwłaszcza w przypadku terapii dodanych, które mają problem z uzyskaniem pozytywnej rekomendacji refundacyjnej m.in. poprzez zarzuty w zakresie efektywności kosztowej. Niezaprzeczalnie kryteria podejmowania wskazanych decyzji powinny zachować kompleksowy charakter i uwzględniać aspekty dostępnego budżetu, innowacyjności oraz kompleksowości leku, stopień rzadkości choroby, jak również możliwą do uzyskania korzyść kliniczną i niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Warto nadmienić, iż w Polsce podejmowane są działania na rzecz stworzenia nowego modelu oceny technologii onkologicznych pod kątem zasadności finansowania ich ze środków publicznych (28). Nie uwzględniają one jednak specyfiki substancji dodawanych do terapii stosowanych standardowo.

9. Kolasa K, Kalo Z, Zah V. The use of non-economic criteria in pricing and reimbursement decisions in Central and Eastern Europe: issues, trends and recommendations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016 Aug;16(4):483-8.
10. AOTMiT Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015. doi:10.1093/annonc/mdt284.
12. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology* 00: 1–18, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu385.
13. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (PTOK 2013): <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
15. <http://www.aotm.gov.pl/www/>: AOTMiT (Agency for Health Technology Assessment and Tariff System in Poland) (Poland).
16. <http://www.cadth.ca/>: CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (Canada).
17. <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home:SMC> (Scottish Medicines Consortium) (Scotland).
18. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>: PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) (Australia).
19. <https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/ptac-minutes/>: PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) (New Zealand).
20. <http://www.awmsg.org/>: AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) (Walia).
21. <http://www.has-sante.fr/>: HAS (Haute Autorite de Sante) (France).
22. <https://www.nice.org.uk/>: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (England).
23. Aggarwal A, Ginsburg O, Fojoc T. Cancer economics, policy and politics: What informs the debate? Perspectives from the EU, Canada and US. *Journal of Cancer Policy* 2014; 2:1–11.
24. Akehurst RL, Abadie E, Renaudin N et al. Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. *Value in Health* 2016 Nov;03.
25. Barron A, Wilsdon T. Challenging Perceptions About Oncology Product Pricing in Breast and Colorectal Cancer. *Pharmaceut Med* 2016;30(6):321-326.
26. Drummond M, de Pouvourville G, Jones E, et al. A comparative analysis of two contrasting European approaches for rewarding the value added by drugs for cancer: England versus France. *Pharmacoeconomics* 2014 May;32(5):509-20.
27. Kaló Z, Landa K, Doležal T, et al. Transferability of National Institute for Health and Clinical Excellence recommendations for pharmaceutical therapies in oncology to Central-Eastern European countries. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012 Jul;21(4):442-9.
28. Zyśk (2013) R, Niewada M. Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego - specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013;9(2):41-52. / *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2013; 63(2):144–156.
29. Władysiuk M. Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkol Prak Klin.* 2014; 10, 3: 138–145.
30. ALIVIA. Dostępność innowacyjnych leków onkologicznych w Polsce na tle wybranych krajów Unii Europejskiej oraz Szwajcarii. Raport przygotowany na zlecenie Alivii Fundacji Onkologicznej Osób Młodych przez firmę EY Polska. Kwiecień 2015.

Received: 10.10.2017

Accepted for publication: 31.01.2018

Otrzymano: 10.10.2017 r.

Zaakceptowano do publikacji: 31.01.2018 r.

**Address for correspondence:**

**Adres do korespondencji:**

Ewa Borowiack

NUEVO HTA s.c., ul. Kunickiego 5/114, 30-134 Kraków

e-mail: ewa.borowiack@nuevohta.eu