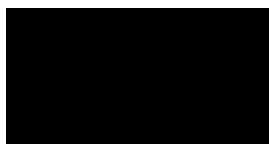




Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu

ANALIZA RACJONALIZACYJNA



Wersja 1.0

Kraków, sierpień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDAKOWANE]	
Analiza ekonomiczna 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.....	7
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	10
2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	16
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	17
3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE.....	17
3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH.....	19
3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ	19
4. DYSKUSJA	20
5. WNIOSKI KOŃCOWE	20
6. BIBLIOGRAFIA	22
7. SPIS TABEL	30

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza racjonalizacyjna.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

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

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [175], uwzględniającego finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, w trakcie 6 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 6 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 2017-2020, 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 około [REDAKCYJNA] rocznie.

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych [175]. Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [175] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia. Ustalono, że w latach 2012 – 2020 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 i około 589 mln PLN w 2020 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu [175].

Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [175].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Prezentowano propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją ceny produktu Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu [175].

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

2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Perspektywę niniejszej analizy racjonalizacyjnej stanowi płatnik publiczny (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych). Uwzględniono taką samą perspektywę ekonomiczną jak w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego [175].

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 – 6 pierwszych lat refundacji wnioskowanej technologii (lata 2022 – 2027) [175].

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniono wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od momentu decyzji refundacyjnej do zakończenia 6-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 [175] wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego na poziomie [REDACTED]

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono maksymalne wyniki analizy bez proponowanego porozumienia podziału ryzyka (wariant maksymalny BIA).

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 2017-2020 [42] oraz momentu wygaśnięcia obecnie trwającego okresu refundacyjnego [37], zidentyfikowano leki spełniające następujące kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w latach 2017-2019,
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2020 – 2022 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2021 – 2022.

Ustalono, że w/w kryteria spełniają leki zawierające następujące substancje czynne: *Sunitinibum*, *Lenalidomidum*.

Celem oszacowania możliwej do wykonania przez Ministerstwo Zdrowia redukcji kosztu w/w leków przy następnej decyzji refundacyjnej, przeanalizowano zmiany oficjalnych cen leków stosowanych w programach lekowych, których okres refundacyjny został przedłużono w latach 2017-2020.

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%

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

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

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

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

Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1.

Substancja czynna	Produkt (kody EAN)	Wartość świadczeń w 2019 r.	Wartość świadczeń w 2019 r.	Wartość świadczeń w 2018 r.	Wartość świadczeń w 2017 r.	Wartość świadczeń w 2016 roku	Data przedłużenia okresu refundacji
<i>Sunitinibum</i>	Sutent (5909990079 377, 5909990079 384, 5909990079 391)	66 006 689,40 PLN	70 305 033,74 PLN	69 150 674,99 PLN	67 562 133,39 PLN	71 471 072,08 PLN	01.07.2021
<i>Lenalidomidum</i>	Revlimid (0590999008 6696, 0590999008 6702, 0590999008 6764, 0590999008 6771)	211 371 222,03 PLN	198 790 927,95 PLN	177 988 179,05 PLN	134 991 521,00 PLN	121 559 987,51 PLN	01.03.2022

Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy - BRAK REDUKCJI						
<i>Sunitinibum</i>	65 826 343 PLN	65 826 343 PLN	66 006 689 PLN	65 826 343 PLN	65 826 343 PLN	65 826 343 PLN
<i>Lenalidomidum</i>	210 793 705 PLN	210 793 705 PLN	211 371 222 PLN	210 793 705 PLN	210 793 705 PLN	210 793 705 PLN
Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy - Z REDUKCJĄ						
<i>Sunitinibum</i>	55 952 392 PLN	55 952 392 PLN	56 105 686 PLN	55 952 392 PLN	55 952 392 PLN	55 952 392 PLN
<i>Lenalidomidum</i>	184 285 675 PLN	179 174 649 PLN	179 665 539 PLN	179 174 649 PLN	179 174 649 PLN	179 174 649 PLN
Dni w roku	365	365	366	365	365	365

2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH

Rozwiązanie polega na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację cen leków oryginalnych. Poziom redukcji ustalono w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla pierwszych odpowiedników w grupie limitowej zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z istniejącą praktyką (tabela poniżej), Ministerstwo Zdrowia wprowadzając leki „generyczne” i biopodobne, niezależnie od ilości prezentacji w Wykazie i przyjętej definicji odpowiednika (np. inna postać farmaceutyczna czy prezentacja 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>Voriconazolom</i>	65%
<i>Tenofovirum disoproxilum</i>	32%
<i>Bendamustinum hydrochloridum</i>	40% przy 1. Obwieszczeniu i 59% obecnie
<i>Trastuzumabum</i>	27%
Średnia (zakres)	34% (25% – 89%)

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

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

Przeprowadzono:

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

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

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

Datę wejścia w życie obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego leki biopodobne lub leki „generyczne” generujące w/w redukcję określono na podstawie daty zakończenia okresu ochrony patentowej z uwzględnieniem opóźnienia wejścia do Wykazu wynikającego z potencjalnych procesów administracyjnych (3 miesiące [92]) oraz przy założeniu dwumiesięcznych odstępów między obwieszczeniami od daty wejścia w życie następnego obwieszczenia (1 września 2021 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 BİOPODOBNYCH/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.

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza racjonalizacyjna.



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,

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza racjonalizacyjna.



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: $25\% / \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania}[\%] \times 110\%$ / stopień zgodności wskazań objętych refundacją).

2.5.3. KALKULACJE PRZEPROWADZONE W RAMACH PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ

Zakres wykorzystania uwzględnionych leków określono na podstawie danych NFZ z 2020 roku. W ramach ekstrapolacji wydatków z budżetu płatnika publicznego na analizowane leki, uwzględniono aktualne dane dotyczące 2020 roku. 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.

Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.

Nazwa i EAN leku oryginalnego	Wartość świadczeń w 2020 r.	Wartość świadczeń w 2019 r.	Wartość świadczeń w 2018 r.	Wartość świadczeń w 2017 r.	Wartość świadczeń w 2016 roku	Uwzględniona wartość świadczeń*	Data wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej**	Data wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego redukcję kosztu

* uwzględniono dane z 2016 roku uwzględniające 5% marżę hurtową; ** na podstawie [92].

Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.

--	--	--	--	--	--	--	--	--

2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku pierwszego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono wycenę świadczeń z 2020 roku wg NFZ;
- ✓ 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);
- ✓ Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez zwłoki;
- ✓ Założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak określono na podstawie [42]);
- ✓ W horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku drugiego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono wycenę świadczeń z 2020 roku wg NFZ;
- ✓ 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);
- ✓ Obniżkę obliczono od dnia wejścia w życie pierwszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia po dniu wygaśnięcia okresu ochrony patentowej, ustalonym na podstawie [92] (leki biopodobne/generyczne), przedłużonym o co najmniej 3 miesiące (okres przeznaczony na procesy administracyjne; wielokrotność dwumiesięcznych przedziałów); przy estymacji daty kolejnych Obwieszczeń Ministra Zdrowia założono 2 miesięczne odstępy od 1 września 2019 roku, przy pierwszym Obwieszczeniu wprowadzającym proponowane rozwiązania, ustalonym na moment objęcia refundacją wnioskowanej technologii (art 11 ust 3 i art 13 ust 2 ustawy [30]);
- ✓ Założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak w 2020 roku);
- ✓ W horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

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

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

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

3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE

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

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

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$). 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 bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,2% ($87,23\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2015 roku zostało więc około 546 mln PLN.

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza racjonalizacyjna.



Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2017 roku świadczą, że do końca listopada 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 88,26%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 96,3% ($88,26\% \times 12/11$). 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 wyniosą około 97%. Niewykorzystanych zostanie 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 zostanie 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 wyniosą około 96,7%. Niewykorzystanych zostanie więc około 436 mln PLN.

Na podstawie komunikatu DGL z 6 października 2020 roku ustalono, że również 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).

Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nierefundowanych 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

3.3. Ocena wystarczalności wysokości uwolnionych środków finansowych na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej



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

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

Realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości

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 [175] 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) [175] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.

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

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza racjonalizacyjna.



Zaobserwowano, że proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności kompensujące zawiązką dodatkowe nakłady finansowe związane z refundacją produktu Tagrisso® [175].



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 Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji [175].

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 [175].

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

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

5. WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, których wdrożenie pozwoli uwolnić środki finansowe z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego, towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [175], uwzględniającego refundację stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów

z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, w trakcie 6 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

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

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych [175]. Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [175] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości około [REDACTED]

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

Ustalono, że w latach 2012 – 2020 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 i około 589 mln PLN w 2020 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: lipiec 2021).
- [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 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce 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] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lipiec 2021).
- [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 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków lipiec 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: listopad 2020)
- [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] 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.
- [47] Gregory J, Dyer M, Hoyle C, Mann H, Hatswell AJ. The validation of published utility mapping algorithms: an example of EORTC QLQ-C30 and EQ-5D in non-small cell lung cancer. *Health Econ Rev*. 2020 Apr 21;10(1):10. doi: 10.1186/s13561-020-00269-w. PMID: 32319016; PMCID: PMC7175479.
- [48] Jiang SX, Walton RN, Hueniken K, Baek J, McCartney A, Labbé C, Smith E, Chan SWS, Chen R, Brown C, Patel D, Liang M, Eng L, Sacher A, Bradbury P, Leighl NB, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Hurry M, O'Kane GM. Real-world health utility scores and toxicities to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2019 Dec;8(18):7542-7555. doi: 10.1002/cam4.2603. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31650705; PMCID: PMC6912023.
- [49] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [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: lipiec 2021).
- [55] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2017. www.aotmit.gov.pl
- [56] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.16.2016. www.aotmit.gov.pl
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf
- [58] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-9/2014. www.aotmit.gov.pl
- [59] Wu SG, Chiang CL, Liu CY, Wang CC, Su PL, Hsia TC, Shih JY, Chang GC. An Observational Study of Acquired EGFR T790M-Dependent Resistance to EGFR-TKI Treatment in Lung Adenocarcinoma Patients in Taiwan. *Front Oncol.* 2020 Sep 4;10:1481. doi: 10.3389/fonc.2020.01481. PMID: 33014788; PMCID: PMC7498675.
- [60] Mann H, Andersohn F, Bodnar C, Mitsudomi T, Mok TSK, Yang JC, Hoyle C. Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKI. *Clin Drug Investig.* 2018 Apr;38(4):319-331. doi: 10.1007/s40261-017-0611-3. PMID: 29247383; PMCID: PMC5856890.
- [61] Marinis F, Wu YL, de Castro G Jr, Chang GC, Chen YM, Cho BC, Freitas HC, Jiang L, Kim SW, Martin C, Metro G, Provencio M, Vansteenkiste J, Vicente D, Zhou Q, Miranda MF, Bakker NA, Rigas JR, Cheema PK. ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3000 patients with EGFR T790M positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2019 Sep;15(26):3003-3014. doi: 10.2217/fon-2019-0324. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339357.
- [62] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia) – 1e. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [63] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 180/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 12-08-2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [64] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenkov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Nie K, Zhang Z, Zhang C, Geng C, Zhang L, Xu X, Liu S, Wang S, Zhuang X, Lan K, Ji Y. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018 Jul;121:5-11. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.04.012. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29858027.
- [68] AOTMiT. Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii. Nr: OT.422.43.2020. Maj 2020.
- [69] Vickers AD, Winfree KB, Cuyun Carter G, Kiiskinen U, Jen MH, Stull D, Kaye JA, Carbone DP. Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019 Apr 15;19(1):353. doi: 10.1186/s12885-019-5569-5. PMID: 30987609; PMCID: PMC6466705.
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim J-S, Kim TM, Lee S-H, Kim D-W, Lee JS, Heo DS. (2015) Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat* 47(4):630–637
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, Cantarini M, Mitsudomi T. (2016) LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *Journal of Thoracic Oncology* 11(4):S152–S153
- [74] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [75] Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang J-C-H, Lu Y, Atagi S, Ponce S, Lee DH, Liu Y, Yoh K, Zhou J-Y, i in. (2015) Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive

- non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 16(8):990–998
- [76] Soria J-C, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, Wang J, Yang J-C-H, Lu Y, Atagi S, Aix SP, Rukazenkov Y, Taylor R, Mok TSK. (2016) Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on 1st line gefitinib (IMPRESS study): Final overall survival (OS) analysis. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
- [77] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9. PMID: 22297116; PMCID: PMC3313891.
- [78] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, San Tan P, Del Giglio A, de Lima Lopes G Jr. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 May 31. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1395.
- [79] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0460. doi:10.1097/MD.00000000000010460.
- [80] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [81] Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölblbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [82] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölblbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi:10.1093/annonc/mdw611.
- [83] Brown, T., G. Pilkington, A. Bagust, et al. (2013) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 17(31): 1-278.
- [84] Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2017 Jul;18(4):388-395.e4. doi: 10.1016/j.clc.2016.12.015.
- [85] Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Boland A, Greenhalgh J, Dunder Y, Richardson M, McEntee J, Marshall E. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, University of Liverpool, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/>
- [86] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84. doi:10.1186/1477-7525-6-84.
- [87] Greenhalgh J, Beale S, Boland A, Bagust A, Dwan K, Richardson M, Fleeman N, McEntee J, Dunder Y, Palmer D. Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, 2014. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1310501/#/>
- [88] Edwards SJ, Barton S, Nherera L, Trevor N, Krause T, Thurgar EJ. Pixantrone monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A Single Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/105901/#/>
- [89] Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.019.
- [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] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):805-811. doi:10.1097/JTO.0000000000000156
- [95] Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M., et al. (2016). Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 11(4): 556-565
- [96] Yoshioka, H., Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., et al. (2014). Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 8117). DOI: jco.2014.32.15_suppl.8117
- [97] Batson, S., Mitchell, S. A., Windisch, R., Damonte, E., Munk, V. C., et al. (2017). Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 10: 2473-2482.
- [98] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [99] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [100] Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):417-23. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
- [101] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [102] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477.
- [103] Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnen HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013. 8(8):997-1003
- [104] Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):288-93.
- [105] Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015 Oct;35(7):912-26.
- [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] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.6.2017. www.aotmit.gov.pl
- [109] Ezeife DA, Kirk V, Chew DS, Nixon NA, Lee R, Le LW, Chan KK, Leighl NB. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer*. 2018 Nov;125:1-7. doi:10.1016/j.lungcan.2018.08.024.
- [110] Wu B, Gu X, Zhang Q, Xie F. Cost-Effectiveness of Osimertinib in Treating Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018 Sep 26. pii: theoncologist.2018-0150. doi:10.1634/theoncologist.2018-0150.
- [111] CADTH. Osimertinib (Tagrisso) NSCLC (first line) - Initial Economic Guidance Report. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_1stln_in_eigr.pdf
- [112] Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Sep 12;16(1):179. doi: 10.1186/s12955-018-0994-8.
- [113] Holleman M, Al MJ, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness analysis of first-line osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *ISPOR Europe 2018*. Barcelona, Spain, November, 2018. <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/86814?pdfid=58938>.
- [114] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, Gallucci R, Garassino MC, Cinquini M. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 May;94(2):213-27. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.11.005
- [115] Komunikat DGL z dnia 01-07-2021. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [116] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.7.2019. www.aotmit.gov.pl (Tagrisso w I linii)

- [117] Ługowska I, Szkultecka-Dąbek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
- [118] Przetargi.info.
- [119] Wagenmakers EJ, Farrell S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychon Bull Rev.* 2004 Feb;11(1):192-6. doi: 10.3758/bf03206482. PMID: 15117008.
- [120] Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics.* 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x. PMID: 32754857; PMCID: PMC7547043.
- [121] Chang C, Park S, CHOI YR, Tan SC, Kang SH, Back HJ, Suh D. Measurement of utilities by time to death related to advanced non-small cell lung cancer in South Korea. *Value in Health* 2016 19 :7 (A744).
- [122] Sivignon N, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS One.* 2020 Jan 16;15(1):e0226196. doi: 10.1371/journal.pone.0226196. PMID: 31945065; PMCID: PMC6964893.
- [123] Chevalier J, Lay KL, Pouvourville G. Health state utility values in advanced non-small cell lung cancer patients. *Value Health* 2013;16:A419.
- [124] Bhadhuri A, Insinga R, Guggisberg P, Panje C, Schwenkglenks M. Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2019 Dec 27;149:w20170. doi: 10.4414/smw.2019.20170. PMID: 31880807.
- [125] O'Kane GM, Su J, Tse BC, Tam V, Tse T, Lu L, Borean M, Tam E, Labbé C, Naik H, Mittmann N, Doherty MK, Bradbury PA, Leigh NB, Shepherd FA, Richard NM, Edelstein K, Shultz D, Brown MC, Xu W, Howell D, Liu G. The Impact of Brain Metastases and Associated Neurocognitive Aspects on Health Utility Scores in EGFR Mutated and ALK Rearranged NSCLC: A Real World Evidence Analysis. *Oncologist.* 2019 Jul;24(7):e501-e509. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0544. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952820; PMCID: PMC6656458.
- [126] Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWIST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics.* 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- [127] Shen Y, Wu B, Wang X, Zhu J. Health state utilities in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. *J Comp Eff Res.* 2018 May;7(5):443-452. doi: 10.2217/cer-2017-0069. Epub 2018 May 18. PMID: 29775084.
- [128] Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ.* 2018 Feb;21(2):113-121. doi: 10.1080/13696998.2017.1377718. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28880737.
- [129] Y.-L.Wu, T.S.K.Mok, J.-Y.Han, et al. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Annals of Oncology Volume 30, Supplement 9, November 2019, Page ix158.*
- [130] Ahn MJ, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Sequist LV, Hida T, Yang JCH, Ramalingam SS, Mitsudomi T, Jänne PA, Mann H, Cantarini M, Goss G. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer.* 2019 Mar 15;125(6):892-901. doi: 10.1002/cncr.31891. Epub 2018 Dec 4..
- [131] Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open.* 2014; 4:e005762.
- [132] Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase iib/iii trial (lux-lung 1). *J Thorac Oncol.* 2013;8:229–37.
- [133] C. Bodnar, J. Ryan, M. Green. 2766 - Health state utility measured by EQ-5D-5L for EGFRm T790M NSCLC patients treated with osimertinib. *Annals of Oncology* (2016) 27 (6): 351-358. 10.1093/annonc/mdw377
- [134] GUS. Trwanie życia w 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- [135] Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim SW, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Su WC, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Wu YL. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020 Aug 27:S0923-7534(20)42155-6. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100. Epub ahead of print. PMID: 32861806.
- [136] 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.
- [137] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.;

- <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [138] Katalog produktów odrębnych (1b). Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 14/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [139] Katalog radioterapii (1d). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [140] Katalog refundowanych substancji czynnych – 1t. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [141] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) – 1b. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [142] Andreas S, Chouaid C, Danson S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer*. 2018 Oct;124:298–309
- [143] Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [144] Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenkov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
- [145] Planchard D. Adjuvant Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1780-1782. doi: 10.1056/NEJMe2029532. PMID: 33113300.
- [146] http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf
- [147] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (lipiec 2021).
- [148] Dziedzic DA, Rudzinski P, Langfort R, Orlowski T; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Surgical Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016 Sep;17(5):e157-e167. doi: 10.1016/j.clc.2015.12.013. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26831834.
- [149] Dziedzic D, Rudzinski P, Langfort R, Orlowski T; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Results of surgical treatment and impact on T staging of non-small-cell lung cancer adjacent lobe invasion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Sep;50(3):423-7. doi: 10.1093/ejcts/ezw110. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27032471.
- [150] Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocha E, Szczęśna A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dziadziuszko R, Jaguś P, Antoszewska E, Szumiło J, Jarosz B, Woźniak A, Józwicki W, Dyszkiewicz W, Pasieka-Lis M, Kowalski DM, Krzakowski M, Jassem J, Milanowski J. The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jan;141(1):61-8. doi: 10.1007/s00432-014-1789-x. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25086987; PMCID: PMC4282872.
- [151] Ostrowski M, Marjanski T, Dziedzic R, Jelitto-Gońska M et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdansk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019;29:266–73.
- [152] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10756/documents> oraz <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NIHR133568/#/>
- [153] Beale S, Houten R, Boland A, Mahon J, Chaplin M. Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation positive non-small cell lung cancer [ID1577]: Cancer Drugs Fund update of TA416. Liverpool Reviews and Implementation Group, University of Liverpool, 2019. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NIHR129027/#/>
- [154] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta653/documents/committee-papers-2>
- [155] Witlox WJA, Ramaekers BLT, Joore MA, Dingemans AC, Praag J, Belderbos J, Tissing-Tan C, Herder G, Haitjema T, Ubbels JF, Lagerwaard J, El Sharouni SY, Stigt JA, Smit EF, van Tinteren H, van der Noort V, Groen HJM, De Ruyscher DKM. Health-related quality of life after prophylactic cranial irradiation for stage III non-small cell lung cancer patients: Results from the NVALT-11/DLCRG-02 phase III study. *Radiother Oncol*. 2020 Mar;144:65-71. doi: 10.1016/j.radonc.2019.10.016. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31733490.
- [156] Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):903-7. doi: 10.1136/thx.2010.136390. PMID: 20861294.
- [157] Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Dec;5(12):1953-7. doi: 10.1097/jto.0b013e3181f77a6a. PMID: 21155140.
- [158] Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, McLachlan SA, Campbell DA. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. *Lung Cancer*. 2006 Aug;53(2):217-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.05.002. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16765475.

- [159] Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z. PMID: 27567613.
- [160] Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, Miller MC, Weeks JC, Swan JS, McMahon PM. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):371-87. doi: 10.1177/0272989X15570364. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25670839.
- [161] Bendixen M, Kronborg C, Jørgensen OD, Andersen C, Licht PB. Cost-utility analysis of minimally invasive surgery for lung cancer: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Oct 1;56(4):754-761. doi: 10.1093/ejcts/ezz064. PMID: 30838382.
- [162] Komunikat DGL z 20-03-2020. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [163] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [164] Informacje na temat wyników porównania danych z badań POTENT i ADAURA. Data on file.
- [165] <https://zdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-v-2021>.
- [166] AOTMiT. Materiały do zlecenia 40/2021 (Tagrisso w 3+ linii leczenia). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7311-40-2021-zlc>
- [167] Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Mak*. 2017;37(4):427-39.
- [168] Potter D, Brothers R, Kolacevski A, Koskimaki JE, McNutt A, Miller RS, et al. Development of CancerLinQ, a Health Information Learning Platform From Multiple Electronic Health Record Systems to Support Improved Quality of Care. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2020 Oct;4(4):929-37
- [169] Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incelet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2589-97. doi: 10.1056/NEJMoa043623. PMID: 15972865.
- [170] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurlteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719-27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):797. PMID: 16945766.
- [171] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4235. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670455.
- [172] Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019 Feb 20;12:1413-1421. doi: 10.2147/OTT.S189438. PMID: 30863108; PMCID: PMC6388947.
- [173] Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Mar 31;7:27
- [174] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ*. 2019 Mar;20(2):205-16.
- [175] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 roku.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej.	8
Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1.	9
Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1.	9
Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych.	10
Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.	15
Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.....	15
Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.	19
Tabela 8. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [175] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.	19