



Rafał Zyśk

Innowacyjne leki hematologiczne  
– rekomendacje AOTMiT  
a rzeczywista dostępność dla chorych

Projekt zrealizowany przy wsparciu firmy Novartis



## Wstęp

Przez wdrażanie innowacji w obszarze ochrony zdrowia rozumiemy najczęściej proces odkrywania, oceniania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa oraz udostępniania chorym udoskonalonej lub całkowicie nowej technologii medycznej. Z założenia powinno to poprawiać szanse chorych na uzyskanie dodatkowej, istotnej klinicznie korzyści zdrowotnej wynikającej z poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz poprawy jakości życia.

Wysoka złożoność oceny jakości życia i wskaźników przeżycia chorych oraz mnogość metod, którymi jest prowadzona, często utrudnia przeprowadzenie prostego porównania wyników z dotychczas stosowanym standardem postępowania i podjęcie jednoznacznej decyzji, szczególnie w sytuacji braku badań porównujących bezpośrednio właściwe opcje terapeutyczne. Konsekwencją tych trudności oraz pogłębiającego się dysonansu między postępowaniem medycyny a możliwościami finansowymi płatnika publicznego stało się zaostrzenie administracyjnych kryteriów oceny technologii medycznych i procesu ustalania ceny, wg której

nowa technologia mogłaby być refundowana. To z kolei przyczyniło się do znacznego wydłużenia czasu oczekiwania chorych na realną dostępność do leku, nawet w sytuacjach, w których lek uzyskał pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Nowe technologie medyczne w hematologii i onkologii stanowią jaskrawy przykład wyjątkowo szybkiego postępu technicznego. Znamionym przejawem tego postępu jest rosnąca liczba innowacyjnych produktów leczniczych dopuszczanych do obrotu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) i Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), z których istotna część dotyczy wskazań hematoonkologicznych. Wśród tych ostatnich na szczególną uwagę zasługują te, które zostały wyróżnione przez FDA tytułem terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy*) i zarejestrowane w trybie przyspieszonym<sup>1</sup>. Wczesna diagnostyka oraz rzeczywista dostępność do najskuteczniejszych terapii ma dla chorych nadrzędne znaczenie.



## Dostępność do nowych terapii hematologicznych i onkologicznych w Polsce

Stopień innowacyjności nowego leku nie jest formalnie określany w procesie jego rejestracji w Unii Europejskiej, jednak FDA nagradza leki o największej wartości dodanej, wykazanej na etapie badań klinicznych, specjalnym statusem umożliwiającym przyspieszenie rejestracji nowego leku. Specyfika chorób hematologicznych i onkologicznych wiąże się z wyższym poziomem niepewności z powodu częstego braku porównań bezpośrednich, niewystarczającej wiedzy na temat czynników predykcyjnych, konieczności indywidualizacji schematów leczenia i rosnącej liczby opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Pomimo to rosnące oczekiwania społeczne względem państwa w zakresie zapewnienia dostępu do skutecznych terapii spowodowały, że agencje rejestrujące coraz częściej stosują procedurę przyspieszonego wpisu na listę leków najbardziej obiecujących medykamentów.<sup>2,3</sup>

Wysoką dynamikę postępu w tym obszarze medycyny obrazuje między innymi liczba zarejestrowanych przez FDA innowacyjnych substancji, którym ze względu na wykazaną w badaniach, istotną klinicznie korzyść terapeutyczną, przyznano status *breakthrough therapy*.

**Tab. 1.** Innowacyjne leki hematologiczne zarejestrowane przez EMA oraz leki hematologiczne, dla których rozszerzono wskazania rejestracyjne od stycznia 2013 roku do marca 2016 roku. W tabeli nie ujęto czynników krzepnięcia

Lek	Wskazania rejestracyjne	Status refundacyjny leku w Polsce
Belinostat	chłoniak z obwodowych komórek T	nierefundowany
Bendamustyna	PBL, chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, szpiczak mnogi	refundowany
Bosutynib	PBS	nierefundowany
Brentuksymab vedotin	chłoniak Hodgkina, układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	refundowany
Karfilzomib	szpiczak mnogi	nierefundowany
Ibrutynib	MCL, PBL, makroglobulinemia Waldenstroma	nierefundowany
Idelalizyb	PBL, chłoniak grudkowy	nierefundowany
Lenalidomid	zespoły mielodysplastyczne	nierefundowany
Mogamulizumab	chłoniak z obwodowych komórek T	nierefundowany
Obinutuzumab	PBL	nierefundowany
Ofatumumab	PBL	nierefundowany
Panobinostat	szpiczak mnogi	nierefundowany
Pomalidomid	szpiczak mnogi	nierefundowany
Ponatinib	PBS, OBL	nierefundowany
Ruksolitynib	czernienica prawdziwa, mielofibroza	nierefundowany
Rytuksymab	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń	nierefundowany
Siltuksymab	wieloośrodkowa choroba Castlemana	refundowany

PBL – przewlekła białaczka limfocytowa, PBS – przewlekła białaczka szpikowa, MCL – chłoniak z komórek płaszczka, OBL – ostra białaczka limfocytowa

Źródło: EMA


**Tab. 2.** Leki hematologiczne oceniane przez AOTMiT w latach 2014–2015

Rekomendacja/Opinia	Liczba ocenionych leków	Liczba pozytywnie zarekomendowanych leków	Liczba objętych refundacją leków
Rekomendacje Prezesa AOTMiT	23 (w 50 wskazaniach łącznie)	17 (w 19 wskazaniach łącznie)	10 (w 15 wskazaniach łącznie)
Opinie Rady dla zastosowań niezarejestrowanych	7 (w 43 wskazaniach łącznie)	5 (w 35 wskazaniach łącznie)	5 (w 22 wskazaniach łącznie)

\* Wskazania zdefiniowano jako odrębne kody ICD-10 (pierwotne niedobory odporności u pacjentów dorosłych potraktowano jako jedno wskazanie).

Od początku 2013 roku do marca 2016 roku FDA zarejestrowała aż 15 takich substancji w 22 hematologicznych lub onkologicznych wskazaniach<sup>4</sup>. W tym samym okresie Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała na terytorium Unii Europejskiej aż 17 oryginalnych leków hematologicznych (nie licząc czynników krzepnięcia). Pomimo centralnej rejestracji na terytorium UE (w niektórych przypadkach w trybie przyspieszonym), jedynie 3 są aktualnie objęte w Polsce refundacją.

Krytyczne opóźnienie w dostępie chorych do nowych terapii hematologicznych w Polsce obrazuje analiza rekomendacji prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), wydanych dla nowych leków hematologicznych w latach 2014–2015.

Opublikowane przez AOTMiT dokumenty wskazują, że w okresie tym wydano rekomendacje dla 23 leków hematologicznych w 50 wskazaniach, z czego pozytywnie zarekomendowano 17 leków w 19 wskazaniach. Wśród zarekomendowanych pozytywnie przez prezesa AOTMiT leków, refundacją zostało objętych jedynie 10 leków w 15 wskazaniach (do dnia 1 maja 2016 roku).

Zaznaczyć należy, że w przypadku oceny zastosowań leku, innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ang. *off-label use*), proces oceny leku kończy się na wydaniu opinii Rady Przejrzystości (prezes AOTMiT nie wydaje rekomendacji). Analiza opinii Rady Przejrzystości dotyczących takich zastosowań leków hematologicznych wskazuje, że w latach 2014–2015 Rada wydała pozytywne opinie dla 5 leków w 35 wskazaniach pozarejestrowanych (tab. 2). Wśród zaopi-

niowanych pozytywnie przez radę leków hematologicznych refundacją zostało objętych 5 leków w 22 wskazaniach (do dnia 1 maja 2016 roku).

Większość ocenianych we wskazanym okresie leków hematologicznych dotyczyła wniosków o objęcie leku programem lekowym (14 leków) lub była związana z zakończeniem finansowania programu chemioterapii niestandardowej (11 leków). Pozostałe oceny dotyczyły wniosków o refundację w ramach katalogu chemioterapii (3 leki) lub o refundację apteczną (1 lek). W jednym przypadku lek poddano ocenie w związku z kwalifikacją świadczenia opieki zdrowotnej do koszyka świadczeń gwarantowanych<sup>5</sup>.

Warto zaznaczyć, że wśród wartościowych leków hematologicznych rekomendowanych przez prezesa AOTMiT lub pozytywnie zaopiniowanych przez Radę Przejrzystości w okresie 2014–2015, kilka nadal nie zostało objętych refundacją w Polsce (m.in. ruksolitynib, rytuksymab, ibrytumumab tiuksetanu, eltrombopag, romiplostym, erwinia L-asparaginaza, klofarabina, beksaroten), stając się tym samym terapiami praktycznie niedostępnymi dla polskich pacjentów. Najczęściej w takich sytuacjach przyczyną braku refundacji jest brak efektywności kosztowej dla nowego leku, która zgodnie z przepisami ustawy o refundacji mierzona jest za pomocą inkrementalnego wskaźnika użyteczności kosztowej. Ustawodawca ustanowił również dla wszystkich technologii medycznych i dla wszystkich chorób (bez względu na rokowanie) jeden próg opłacalności, nie przewidując żadnych sytuacji wyjątkowych. Sytuacje takie zostały określone przez niemal wszystkie kraje przeprowadzające



ocenę ekonomiczną na potrzeby refundacji. Znamiennym przykładem takiego podejścia jest wprowadzenie w Wielkiej Brytanii specjalnych kryteriów (ang. *end of life treatment criteria*) dla nieefektywnych kosztowo leków stosowanych w terminalnej fazie choroby, dzięki którym chorzy w Anglii uzyskali dostęp do wielu innowacyjnych terapii (tab. 3). Przeciwnowotworowe, ocenione negatywnie przez NICE z powodów ekonomicznych, mogą być finansowane w ramach odrębnego budżetu

przeznaczonego na finansowanie leków przeciwnowotworowych (ang. *National Cancer Drugs Fund*), po przejściu dodatkowej oceny wartości dodanej wykorzystującej specjalny algorytm<sup>6</sup>.

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w cytowanej przez Najwyższą Izbę Kontroli opinii prezesa AOTMiT, leki stosowane w terminalnej fazie choroby nowotworowej powinny być dostępne dla chorych, dla których brak jest innej możliwości terapeutycznej, pomimo braku efektywności kosztowej<sup>7</sup>.

**Tab. 3.** Porównanie statusu refundacyjnego w Wielkiej Brytanii i w Polsce dla innowacyjnych leków przeciwnowotworowych stosowanych w zaawansowanej chorobie nowotworowej

Leki stosowane w zaawansowanej chorobie nowotworowej, które otrzymały pozytywną rekomendację NICE, względem których zastosowano specjalne kryteria oceny ekonomicznej (ang. <i>end of life treatment criteria</i> )		
Lek rekomendowany przez NICE	Wskazanie, w którym NICE rekomenduje finansowanie	Status refundacyjny leku w Polsce
Lenalidomid	szpiczak mnogi	refundowany
Sunitynib	rak nerkowokomórkowy (1 linia leczenia); nieresekcyjny i/lub przerzutowy GIST	refundowany
Topotekan (postać doustna)	niedrobnokomórkowy rak płuca	refundowany
Trabectedyna	mięśaki tkanek miękkich	refundowany
Pemetreksed	niedrobnokomórkowy raka płuca – leczenie podtrzymujące	nierefundowany
Trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i kapecytabiną lub 5-fluorouracylem	HER2-pozytywny, przerzutowy rak żołądka i (wyłącznie podgrupa IHC3 – pozytywna)	refundowany
Pazopanib	rak nerkowokomórkowy	refundowany
Azacytydyna	zespoły mielodysplastyczne, przewlekła białaczka mielomonocytoza, ostra białaczka szpikowa	refundowany
Abirateron w skojarzeniu z prednizolonem	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	refundowany
Ipilimumab	zaawansowany czerniak skóry (2 linia leczenia)	refundowany
Wemurafenib	nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak u nosicieli mutacji w genie BRAF V600	refundowany
Enzalutamid	zaawansowany oporny na kastrację rak gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetakselem	nierefundowany
Ipilimumab	zaawansowany czerniak skóry (1 linia leczenia)	nierefundowany
Aksytynib	rak nerkowokomórkowy (2 linia leczenia)	nierefundowany
Nintedanib	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (2 linia leczenia)	nierefundowany
Pembrolizumab	zaawansowany czerniak skóry po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem	nierefundowany
Idelalizyb	przewlekła białaczka limfocytowa	nierefundowany
Olaparib	leczenie podtrzymujące nawrotowego, wrażliwego na pochodne platyny raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej u nosicieli mutacji genu BRCA	nierefundowany
Niwolumab	zaawansowany czerniak skóry	nierefundowany

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych opublikowanych na portalu [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)<sup>8</sup>.



## Optimalizacja kosztów terapii innowacyjnych

W konsekwencji dynamicznego postępu w hematologii i onkologii jaki dokonał się w trakcie ostatniej dekady, podejmowano w Polsce działania administracyjne umożliwiające optymalizację finansowania nowych terapii, czego przejawem stał się istotny wzrost roli programów lekowych oraz instrumentów podziału ryzyka. Optymalizacja ta umożliwiła udostępnianie innowacji części chorych pod warunkiem spełnienia szeregu restrykcyjnych kryteriów klinicznych oraz podniesienia efektywności kosztowej nowej technologii.

Wprowadzone ustawą z 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych rozwiązania, umożliwiły resortowi zdrowia poprawę efektywności kosztowej wielu innowacyjnych produktów leczniczych, dzięki zastosowaniu różnych instrumentów dzielenia ryzyka. Jednak nie wszystkie formy podziału ryzyka wprowadzone ustawą są wykorzystywane przez płatnika publicznego. Instrument dzielenia ryzyka polegający na uzależnieniu refundacji od efektów leczenia (art. 11 ust. 5 pkt 5 ustawy) w praktyce nie jest w ogóle wykorzystywany. W krajach, w których wdrożono tego typu rozwiązania producent najczęściej współuczestniczył w finansowaniu kosztu leku, który nie doprowadził do uzyskania przez chorego właściwej odpowiedzi na leczenie. Im niższa była skuteczność nowego leku, tym większy udział producenta w kosztach terapii. Jednym z prekursorów tego typu rozwiązań w Europie jest włoska rządowa agencja leków – AIFA (wł. *Agenzia Italiana del Farmaco*). AIFA monitoruje liczne programy lekowe uwzględniające najczęściej 50-proc. rabat producenta w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia oraz programy, w których całość kosztów terapii chorych nie odpowiadających na leczenie pokrywa producent<sup>9</sup>. Wydaje się, iż wykorzystanie podobnych rozwiązań na świecie w najbliższej przyszłości będzie rostało, między innymi dzięki upowszechnieniu na rynku medycznym bardzo czułych metod diag-

nostycznych, umożliwiających precyzyjne monitorowanie skuteczności leczenia. Jedną z takich metod jest płynna biopsja, umożliwiająca wykrywanie tzw. krążących komórek nowotworowych (ang. *circulating tumor cells* – CTCs) w pobranej od chorego próbce krwi. Ich obecność we krwi obwodowej świadczy o tym, że uwolniły się one z guza pierwotnego i mogą doprowadzić do powstania przerzutów drogą układu krwionośnego. Wiele wskazuje również na to, że płynna biopsja, umożliwiając oznaczanie genetycznych i epigenetycznych markerów raka we krwi obwodowej, znajdzie szerokie zastosowanie we wczesnej diagnostyce nowotworów.

Wdrożenie mechanizmów uzależniających refundację od efektów leczenia wymaga jednak utworzenia rejestrów „monitorujących” istotne dane kliniczne (specyficzne dla danej jednostki chorobowej – np. stopień zaawansowania nowotworu, odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia progresji choroby lub czas całkowitego przeżycia), a następnie analizy tych danych. Wykorzystanie systemowych, ogólnokrajowych rejestrów gromadzących dane uzyskane w warunkach rzeczywistych (ang. *real life data*) a nie eksperymentalnych, ma również szersze korzyści. W przypadku tzw. przyspieszonej rejestracji leku w UE (wyniki badań są bardzo obiecujące, ale jeszcze niedojrzałe) niektóre kraje decydują się na warunkową refundację leku (ang. *conditional coverage*) pod warunkiem późniejszego potwierdzenia zakładanej wysokiej skuteczności leku opartych na danych rejestrowych. Rządowe agencje oceny technologii medycznych lub towarzystwa naukowe mogą interpretować dane pochodzące z rejestrów pozytywnie lub negatywnie, wnioskując następnie do resortu zdrowia o adekwatne zmiany w kryteriach refundacji, prowadzące do poszerzenia dostępności do terapii lub zawężenia dostępności do określonych grup chorych.

Monitorowanie rzeczywistej skuteczności innowacyjnych terapii w ramach rejestrów stosuje się



dziś w różnych obszarach medycyny, jednak zdecydowana większość projektów dotyczy hematologii i onkologii<sup>10, 11</sup>. Interesującym przykładem rozwoju tego kierunku mogą być prowadzone przez Czeskie Towarzystwo Onkologiczne centralne rejestry monitorujące skuteczność innowacyjnych terapii we współpracy z Uniwersytetem Masaryka w Brnie, który odpowiada za szczegółową analizę danych<sup>12</sup>. Utrzymanie rejestrów w Republice Czeskiej współfinansowane jest przez producentów leków<sup>13</sup>.

W Polsce wiele danych dotyczących leczenia wysokokosztowymi metodami posiada Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), jednak prowadzony przez płatnika dla wybranych programów lekowych – system monitorowania programów terapeutycznych, nie gromadzi wielu istotnych dla oceny skuteczności leczenia informacji, w związku z czym w obecnym kształcie nie może być wykorzystany do nowoczesnych rozwiązań uzależniających refundację od wyników leczenia.

## Podsumowanie

Pod wpływem nowych odkryć w zakresie farmakologii, farmakogenetyki i biologii molekularnej zmieniają się standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, a wraz z nimi oczekiwania i wymagania chorych oraz ich rodzin. Dzięki łatwemu dostępowi do informacji na temat postępów w medycynie, oczekiwania społeczne na szybki dostęp do najskuteczniejszych terapii są dziś większe niż kiedykolwiek, w szczególności w hematologii i onkologii, gdzie czas ma fundamentalne znaczenie dla chorych. Dodatkowo, niepokojące prognozy epidemiologiczne w starzejącym się społeczeństwie zmuszają do usprawnienia funkcjonujących mechanizmów systemowych i poszukiwania nowych rozwiązań optymalizujących alokację środków w publicznym systemie ochrony zdrowia.

W konsekwencji rosnących wydatków publicznych na terapie przeciwnowotworowe wykorzystuje się restrykcyjną ocenę ekonomiczną technologii medycznych, wspierającą podejmowane decyzje dotyczące alokacji środków pomiędzy różne technologie i obszary medycyny. Z drugiej strony, bezkompromisowe podejście resortu zdrowia względem ratujących życie terapii uznanych za

kosztowo nieefektywne spotyka się coraz częściej z szeroką społeczną dezaprobatą. Problemy te eskalują, kiedy lek odrzucony przez urzędników w jednym kraju jest szeroko dostępny dla chorych w innych krajach UE.

Przedstawione w obecnym opracowaniu wyniki analizy rekomendacji dla leków hematologicznych ocenianych przez AOTMiT w latach 2014–2015 wskazują, że pomimo pozytywnych rekomendacji prezesa uzyskanych przez 17 leków (na 23 oceniane), do dnia 1 maja 2016 roku objętych refundacją zostało jedynie 10. Zakładając, iż przyczyną takiego stanu są wyłącznie aspekty ekonomiczne, zasadniczym priorytetem decydentów powinny stać się relokacja i optymalizacja kosztów. Przynajmniej wcześniej przykłady rozwiązań są przyjętymi i sprawdzonymi w wielu krajach mechanizmami systemowymi poprawiającymi dostęp chorych do wysokokosztowych terapii, przy czym nie wyczerpują wszystkich możliwości, których przyjęcie zaowocowałoby w Polsce sprawnym systemem finansowania nowoczesnej hematologii. Kolejną oczekiwaną zmianą prawną jest umożliwienie nadzorowi specjalistycznemu inicjatywy w zakresie zmian w finansowaniu określonych rodzajów



świadczeń, w szczególności programów lekowych, mających charakter aktualizacyjny, którymi z powodów biznesowych nie są zainteresowani producenci leków i wyrobów medycznych. Potrzeba taka wynika z dynamiki postępu medycyny i braku możliwości śledzenia tego postępu przez urzędników. Dynamika ta pozwala również przypuszczać, że na poprawę dostępu do innowacyjnych leków hematologicznych i onkologicznych w najbliższej przyszłości istotnie wpłynie zidentyfikowanie nowych czynników predykcyjnych

i upowszechnienie się wczesnego oznaczania markerów raka we krwi obwodowej. W tym zakresie kwestią zasadniczą będzie właściwe finansowanie w Polsce oznaczeń molekularnych i genetycznych, które pokryje realny koszt ponoszony przez świadczeniodawców. Jednocześnie coraz bardziej precyzyjny dobór chorych do wysokokosztowych terapii będzie stanowił w najbliższej przyszłości zasadniczą determinantę poprawy ich efektywności klinicznej i kosztowej.

---

### Przypisy

- <sup>1</sup> <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/default.htm>.
- <sup>2</sup> U.S. Food and Drug Administration, *Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review*, <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/SpeedingAccessstoImportantNewTherapies/ucm128291.htm>.
- <sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000955jsp&mid=WC0b01ac05809f843a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955jsp&mid=WC0b01ac05809f843a).
- <sup>4</sup> <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM481542.pdf>.
- <sup>5</sup> [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/181/SRP/U\\_28\\_473\\_140804\\_stanowisko\\_244\\_erwinia\\_L\\_asparaginazy\\_kwalif.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/181/SRP/U_28_473_140804_stanowisko_244_erwinia_L_asparaginazy_kwalif.pdf).
- <sup>6</sup> <https://www.england.nhs.uk/ourwork/cancer/cdf/>.
- <sup>7</sup> Wystąpienie pokontrolne NIK. KZD-4101-05-03/2013. str. 15. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/kontrola/WP\\_2014\\_314.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/kontrola/WP_2014_314.pdf).
- <sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/news/nice-statistics>.
- <sup>9</sup> [http://www.epirare.eu/\\_meet/20121008/slides/20121008/07\\_Xoxi.pdf](http://www.epirare.eu/_meet/20121008/slides/20121008/07_Xoxi.pdf).
- <sup>10</sup> J.J. Carlson, K.S. Gries, K. Yeung, *Current Status and Trends in Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Between Healthcare Payers and Medical Product Manufacturers*, „Applied Health Economics and Health Policy”, March 2014.
- <sup>11</sup> [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Registri\\_farmaci\\_monitoraggio\\_rev11022013.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Registri_farmaci_monitoraggio_rev11022013.pdf).
- <sup>12</sup> <http://www.linkos.cz/cancer-epidemiology-and-cancer-registries-in-the-czech-republic/clinical-registries/>.
- <sup>13</sup> <http://www.registry.cz/index-en.php?pg=projects&obor=28>.