



NOWE PODEJŚCIA DO OCENY I FINANSOWANIA TERAPII STOSOWANYCH W CHOROBAH RZADKICH W KRAJACH UE I NA ŚWIECIE

INSTYTUT ZARZĄDZANIA W OCHRONIE ZDROWIA





IZMOZ | INSTYTUT ZARZĄDZANIA
W OCHRONIE ZDROWIA

**Nowe podejścia do oceny
i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich
w krajach UE i na świecie**

INSTYTUT ZARZĄDZANIA W OCHRONIE ZDROWIA

**© Copyright by Uczelnia Łazarskiego
Warszawa 2016**

ISBN: 978-83-64054-50-1

Redakcja naukowa:

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka
Lek. med. Rafał Zyśk, MBA

Autorzy – Zespół redakcyjny:

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka
Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA
Mgr Mateusz Mądry
Dr n. o zdr. Gabriela Sujkowska
Lek. med. Rafał Zyśk, MBA

Recenzja naukowa:

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak

Korekta edytorska: Maja Żuchowska

Opracowanie graficzne i skład DTP: Laboratorium Artystyczne (www.laboratoriumartystyczne.pl)

Wydawca: Uczelnia Łazarskiego

ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa Polska
+ 48 /22/ 54-35-450, + 48 /22/ 54-35-410
wydawnictwo@lazarski.edu.pl
www.lazarski.pl

Wsparcie finansowe zapewnili: AbbVie Polska Sp. z o.o., Biogen Poland Sp. z o.o., BioMarin Europe Sp. z o.o.,
Chiesi Poland Sp. z o.o., Genzyme Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Shire Polska Sp. z o. o.

SPIS TREŚCI

1.	WSTĘP	4
2.	REJESTRACJA LEKÓW SIEROCYCH W UE	7
	2.1. DESYGNACJA I REJESTRACJA LEKÓW SIEROCYCH	8
	2.2. OKRES WYŁĄCZNOŚCI RYNKOWEJ	10
	2.3. NOWE INICJATYWY W UE	12
3.	WZROST ZNACZENIA LEKÓW SIEROCYCH NA ŚWIECIE	13
4.	OCENA EKONOMICZNA LEKÓW SIEROCYCH W ŚWIECIE PODEJŚCIA UTYLITARNEGO I EGALITARNEGO	18
	4.1. OGRANICZENIA PODEJŚCIA UTYLITARNEGO I MIARY QALY	19
	4.2. RZECZYWISTE PREFERENCJE SPOŁECZEŃSTWA W ŚWIECIE DOWODÓW NAUKOWYCH	21
	4.3. OGRANICZENIA QALY	23
5.	OCENA EKONOMICZNA LEKÓW SIEROCYCH	25
	5.1. PROGOWA WARTOŚĆ ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	26
	5.2. ALTERNATYWNE METODY OCENY LEKÓW SIEROCYCH	27
6.	NOWE ROZWIĄZANIA SYSTEMOWE W ZAKRESIE FINANSOWANIA LEKÓW SIEROCYCH W EUROPIE I NA ŚWIECIE NA PRZYKŁADZIE WYBRANYCH PAŃSTW	33
	6.1. FRANCJA	34
	6.2. WIELKA BRYTANIA	35
	6.3. NIEMCY	38
	6.4. WŁOCHY	39
	6.5. HISZPANIA	40
	6.6. PORTUGALIA	41
	6.7. WĘGRY	42
	6.8. SZWECJA	42
	6.9. AUSTRALIA	43
	6.10. KANADA	44
	6.11. INNE PAŃSTWA	45
	6.12. PORÓWNANIE ROZWIĄZAŃ SYSTEMOWYCH W ZAKRESIE PODEJŚCIA DO LEKÓW SIEROCYCH W WYBRANYCH KRAJACH	46
7.	PODOBIENSTWA I RÓŻNICE POMIĘDZY RZADKIMI CHOROBYMI I RZADKIMI NOWOTWORAMI WG EURORDIS	47
8.	WNIOSKI	63
9.	RECENZJE NAUKOWE	66
10.	ZAŁĄCZNIKI	69
11.	SPIS RYSUNKÓW	73
12.	BIBLIOGRAFIA	74

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka, Lek. med. Rafał Zyśk, MBA*Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego*

Celem niniejszego raportu jest przegląd wprowadzonych na świecie rozwiązań w zakresie oceny ekonomicznej oraz rozwiązań systemowych w zakresie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobami rzadkimi (leków sierocych). Zapewnienie im odpowiedniej terapii może stanowić znaczące obciążenie dla budżetu państwa i postrzegane jest jako narastający problem w większości krajów rozwiniętych.

W reakcji na potrzeby i oczekiwania pacjentów, ale także obserwowane w ostatniej dekadzie przesunięcie zainteresowania przemysłu farmaceutycznego z segmentu leków dedykowanych dużym populacjom chorych w kierunku segmentu leków sierocych (widoczne m.in. w znaczącym wzroście liczby rejestracji nowych leków sierocych), niektóre państwa wprowadziły specjalne zasady oceny dla tej grupy leków oraz podjęły próby wdrożenia odrębnych mechanizmów refundacyjnych.

Podobne działania są też planowane w Polsce, co znalazło wyraz w toczących się dyskusjach oraz skierowanym do konsultacji społecznych projekcie zmian ustawy refundacyjnej. Obejmuje ona propozycje zmian oceny leków stosowanych we wskazaniach ultrarazadkich.

Autorzy raportu mają nadzieję, że dokument ten wzbogaci toczącą się dyskusję wokół nowych rozwiązań. Wierzymy, że w interesie wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia jest dialog zmierzający do wypracowania optymalnych dla chorych rozwiązań, uwzględniających równocześnie możliwości płatnika publicznego. W obliczu proponowanych zmian istotne staje się również zdefiniowanie roli Ministerstwa Rozwoju, w którego kompetencjach ma się znaleźć ocena działalności inwestycyjnej podmiotów wnioskujących o refundację.

Zaprezentowane w raporcie wnioski z przeprowadzonego przeglądu w zakresie metodyki oceny i finansowania leków sierocych pozwalają na bezpośrednie porównanie planowanych dla Polski rozwiązań z tymi, które zaimplementowano w innych krajach, zwłaszcza europejskich. Zestawienie rozwiązań i ich porównanie jest uprawnione, ponieważ choć pojęcie choroby rzadkiej bywa różnie definiowane w zależności od regionu świata, jednak wspólnym mianownikiem pozostaje zawsze niska chorobowość. W zależności od lokalnych regulacji, ustalone dla choroby rzadkiej granice chorobowości przyjmują wartości od poniżej 1/2 000 osób (UE) do poniżej 1/150 000 osób (Kanada Ontario).

W wielu krajach funkcjonuje również pojęcie choroby ultraradkiej, która cechuje się chorobowością niższą niż 1/50 000 osób.¹ Projekt nowelizacji ustawy o refundacji wprowadza szersze pojęcie - wskazanie ultraradkie jako stan kliniczny występujący nie częściej niż u jednej osoby na 50 000.²

Specyfiką tej grupy chorób jest jednak nie tylko niska chorobowość. Chorobami rzadkimi są najczęściej choroby przewlekłe, ciężkie, postępujące, zagrażające życiu lub upośledzające.³ Znaczący odsetek (65% - 75%) ma swój początek w dzieciństwie, a 80% posiada podłoże genetyczne.^{4,5}

1 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>

2 Projekt ustawy z dnia 21 września 2016 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3 National Academy of Sciences, Institute of Medicine. Profile of rare diseases. In: Field MJ, Boat MF, editors. Rare diseases and orphan products: accelerating research and development. Washington (DC): The Academy; 2013. p. 42. Chapter 2.

4 http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf

5 N. Azie, J. Vincent, Rare diseases: the bane of modern society and the quest for cures. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012 Sierpień; 92(2): 135-9.

Aż 30% chorych na choroby rzadkie umiera przed ukończeniem 5 rokiem życia.⁶ Piśmiennictwo naukowe podaje, że dotychczas udało się zidentyfikować około 7 000 chorób rzadkich, jednak każdego roku opisywane są kolejne (nawet 250 rocznie). W związku z tym, pomimo niskiej częstości występowania, mogą one dotyczyć nawet 30 - 40 mln mieszkańców Unii Europejskiej. Dla większości z nich nie istnieje skuteczne leczenie.⁷

Konsekwencjami urodzenia się z chorobą rzadką są dla chorego i jego rodziny problemy związane z odpowiednią diagnostyką i dostępem do terapii (o ile taka w ogóle istnieje). W literaturze dla leków stosowanych w chorobach rzadkich przyjęło się określenie leki sieroce (ang. **orphan drugs**), ponieważ początkowo prawie żaden podmiot komercyjny nie był zainteresowany ich „zaadoptowaniem” ani produkcją na większą skalę. W praktyce na rynku farmaceutycznym leki te pozostawały przez wiele lat „sierotami”, z powodu niskiej stopy zwrotu z inwestycji poczynionej w ich rozwój. Jednak sytuacja ta uległa zmianie, dzięki wprowadzeniu przez ustawodawstwo większości krajów świata zachęt dla przemysłu. Zgodnie z prawem, które weszło w życie w Unii Europejskiej w 2000 roku (Rozporządzenie 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych) przemysł farmaceutyczny uzyskał pewne przywileje w zamian za rozwój i wprowadzanie na rynek produktów służących diagnostyce, leczeniu lub zapobieganiu rzadkich chorób.⁸ Liczba cząsteczek, którym Komisja Europejska przyznała status leku sierocznego istotnie wzrasta: od 14 w 2000 roku, czyli pierwszym roku obowiązywania nowych regulacji do 190 w 2015 roku.

W ciągu pierwszych 16 lat obowiązywania nowego prawa, na około 1 600 cząsteczek, którym przyznano status leku sierocznego, Europejska Agencja Leków (ang. **European Medicines Agency, EMA**) wydała 114 pozytywnych decyzji o centralnym dopuszczeniu do obrotu na rynek unijny.⁹

Od wielu lat toczy się intensywna debata na temat stosowania i interpretacji oceny ekonomicznej w ocenie wartości dodanej leków sierocnych. Obecna praktyka w poszczególnych krajach jest bardzo zróżnicowana. Istnieją przykłady systemów, w których wykazanie efektywności kosztowej leku sierocznego w dokumentacji refundacyjnej nie jest obowiązkowe, w przeciwieństwie do innych krajów, w których istnieje obowiązek przygotowania takiej analizy.^{10,11,12} W ciągu ostatniej dekady, niektóre agendy rządowe nie rekomendowały finansowania wielu z tych leków właśnie z powodu niespełnionych kryteriów opłacalności, bazując na utylitarnym podejściu do alokacji środków w ochronie zdrowia.¹³ Podział środków bazujący na efektywności kosztowej jest z pewnością sprawiedliwy i optymalny względem większości sytuacji klinicznych. Jednocześnie w swoich założeniach zrównuje on wartość dodanego roku życia w różnych jednostkach chorobowych bez względu na ryzyko zgonu czy chorobowość.

Jednak stosowanie jednakowych kryteriów zmniejsza szanse leków sierocnych, a wiedząc o tym kluczowym problemie decydenci i publiczne systemy refundacyjne w wielu krajach pracują nad dodatkowymi metodami oceny wartości dodanej leku sierocznego i optymalizacji finansowania. Korzyści i ryzyka związane z przyjętymi w poszczególnych krajach rozwiązaniami oraz możliwości wykorzystania ich w polskim systemie stanowią przedmiot obecnego opracowania.

6 http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf

7 <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21793en/s21793en.pdf>

8 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>

9 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf

10 W. Hughes-Wilson, A. Palma, A. Schuurman, S. Simoons, Paying for the orphan drug system: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012; 7: 74

11 G. Kockaya, A.I. Wertheimer, P. Kilic, P. Tanyeri i wsp., An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. *Value in Health Regional Issues* 2014:47–52.

12 Morgane M, Toumi M., Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review Pharmacoeconomics Outcomes Research*. 2012;12(1):23–9.

13 Z.R.S. Rosenberg-Yunger, A.S. Daar, H. Thorsteinsdottir i wsp., Priority setting for orphan drugs: An international comparison. *Health Policy*. 2011; 100 (1): 25–34.

2. REJESTRACJA LEKÓW SIEROCYCH W UE

Mgr Mateusz Mądry

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

2.1 Desygnacja i rejestracja leków sierocych

Rozpoznając specyfikę sierocych produktów leczniczych i uznając prawa wszystkich pacjentów do dostępu do leczenia większość agend rządowych kompetentnych w zakresie rejestracji leków wprowadziła rozwiązania wspierające rozwój produktów leczniczych na choroby rzadkie.

Pierwszą szczegółową regulację przyjęto w Stanach Zjednoczonych w 1983 roku, następnie w Japonii w 1993 roku. W ślad za tymi rozwiązaniami poszła również Unia Europejska. W dniu 16 grudnia 1999 roku przyjęte zostało unijne rozporządzenie w sprawie sierocych produktów leczniczych, które nosi nazwę Rozporządzenia 141/2000/WE Parlamentu Europejskiego i Rady. Jego celem było stworzenie zachęt do rozwijania i dystrybucji sierocych produktów leczniczych w UE. Dotyczą one trybu oceny produktów leczniczych (na potrzeby ich rejestracji) oraz przyznania okresu wyłączności rynkowej dla produktów sierocych. Zgodnie z treścią rozporządzenia 141/2000/WE w sprawie sierocych produktów leczniczych, EMA przyznaje status leku sierociego (ang. *orphan designation*), jeśli jego sponsor może wykazać:

a) że produkt ten jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia choroby zagrażającej życiu, przewlekłej, upośledzającej (lub powodującej postępujący ubytek zdrowia), występującej u nie więcej niż 5 na 10 000 osób w UE w chwili gdy przedkładany jest wniosek, lub że jest on przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia choroby zagrażającej życiu, przewlekłej, upośledzającej (lub powodującej postępujący ubytek zdrowia), występującej w UE, i że bez odpowiednich zachęt nie wydaje się możliwe, aby wprowadzanie na rynek produktu leczniczego w UE wygenerowało wystarczający zwrot poniesionych kosztów inwestycji;

oraz

b) że nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danej choroby, oficjalnie dopuszczona na terytorium UE lub też, jeśli taka metoda istnieje, to produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy.¹⁴

Definicja sierociego produktu leczniczego jest więc związana ze wskazaniem dotyczącym choroby rzadkiej. Oznacza to, że dany produkt uznawany jest za produkt sierocy tylko w zakresie, w którym przeznaczony jest do leczenia choroby rzadkiej. Ponadto definicja wskazuje, że przy desygnowaniu sierociego produktu leczniczego brane są pod uwagę dwie przesłanki. Po pierwsze, produkt ten musi być przeznaczony do leczenia chorób występujących nie częściej niż u 5 na 10 000 osób lub takich, dla których rozwój produktu leczniczego w standardowych warunkach nie wydaje się opłacalny. Po drugie, kluczowym elementem definicji sierociego produktu leczniczego jest brak istniejącej alternatywy terapeutycznej dla pacjentów lub zapewnienie pacjentom znaczących korzyści (ang. *significant benefit*).

Rozporządzenie 141/2000/WE wprowadziło trójstopniową ocenę sierociego produktu leczniczego. Obejmuje ona następujące etapy: desygnacja sieroca, ocena rejestracyjna, ocena czy desygnacja sieroca powinna zostać utrzymana. W pierwszej kolejności produkt leczniczy musi uzyskać desygnację (wyznaczenie) jako produkt sierocy po ocenie zgodności z kryteriami, o których mowa w art. 3 tego Rozporządzenia. Oceny tej dokonuje Komitet ds. Produktów Leczniczych Sierocych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP). W tym celu należy złożyć wniosek do EMA, który będzie zawierał szczegółowe uzasadnienie wykazujące, że kryteria są spełnione oraz opis etapu opracowania, z uwzględnieniem przewidywanych wskazań. Co ważne, wniosek ten może być złożony na dowolnym etapie rozwoju produktu, ale przed złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Zgodnie z art. 5 Rozporządzenia 141/2000 COMP ma 90 dni na ocenę leku. Jeśli stwierdzi, że kryteria są spełnione, produkt uzyskuje desygnację produktu sierociego na podstawie decyzji

14 Art. 3 Rozporządzenia 141/2000/WE.

Komisji Europejskiej i zostaje wpisany do Rejestru Sierocych Produktów Leczniczych.¹⁵

Rozpoznając specyfikę produktów sierocych, EMA na etapie prac COMP, nie wymaga przedłożenia pełnych danych klinicznych dla udowodnienia, że produkt leczniczy przyniesie znaczącą korzyść pacjentom. Zgodnie z Rozporządzeniem Komisji (WE) 847/2000, które dookreśla pojęcia stosowane w Rozporządzeniu 141/2000/WE, wystarczy złożenie uzasadnienia dla założenia (ang. assumption), że produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku, przyniesie znaczącą korzyść pacjentom.¹⁶ Ponadto w wytycznych EMA wskazano, że zrozumiałe jest, iż sponsorzy sierocych produktów leczniczych mogą nie dysponować pełnymi danymi klinicznymi. Dlatego w określonych przypadkach wystarczające jest przedstawienie wyników z badań obserwacyjnych i porównanie ich z doniesieniami literaturowymi, a także korzystanie z ilościowych metod na potrzeby pośredniego porównania.¹⁷

Skutkiem uznania produktu za sierocy jest to, że zgodnie z Aneks I Rozporządzenia 726/2004/WE może on być dopuszczony do obrotu jedynie przez Komisję Europejską po ocenie przez EMA.¹⁸ Jest to tzw. obligatoryjna procedura centralna. Jej kształt wyznaczony jest przepisami Rozporządzenia 726/2004, a produkt zostaje oceniany przez główny komitet EMA – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Human Medicinal Products*, CHMP).

Produkt sierocy zostaje dopuszczony do obrotu, jeśli zostanie wykazane, że jego stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. Natomiast ocena ta musi uwzględniać specyfikę produktów sierocych, wyznaczoną Rozporządzeniem 141/2000/WE. Z uwagi na ograniczone dostępne dane dla produktów sierocych, EMA może się oprzeć na ograniczonych danych klinicznych.¹⁹ Z tego też względu produkty sieroce bardzo często dopuszczane są do obrotu z wykorzystaniem pozwolenia warunkowego lub pozwolenia w szczególnych warunkach (art. 14 ust. 7 i 9 Rozporządzenia 726/2004), co z kolei może rodzić negatywne konsekwencje na etapie oceny technologii medycznej przeprowadzanej przez właściwe agencje krajowe.

Powyższe instrumenty regulacyjne pozwalają na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i uzupełnianie dokumentacji klinicznej produktów leczniczych, które są już stosowane w pełnej praktyce klinicznej. Mechanizm ten działa skutecznie pod warunkiem uzyskania finansowania przez wspomniane produkty lecznicze. W innym wypadku następce uzupełnianie dokumentacji jest znacząco opóźnione. Znaczenie tych ułatwień regulacyjnych jest kluczowe zwłaszcza dla produktów sierocych, dla których przeprowadzanie badań klinicznych, ze względu na ograniczoną populację, jest utrudnione. I tak, szacuje się, że 41% produktów sierocych uzyskuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie ograniczonych danych klinicznych, 40% na podstawie samych badań klinicznych fazy II, a 35% w trakcie trwania fazy III.²⁰

Wypada podkreślić, że przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej oznacza, że produkt sierocy może być bezpośrednio stosowany we wszystkich państwach Unii Europejskiej. Po uzyskaniu pozytywnej opinii CHMP, sierocy produkt leczniczy jest ponownie oceniany przez COMP (trzeci etap oceny). Wówczas sponsor produktu, który uzyskał desygnację leku sierocego musi wykazać, że choroba w dalszym

15 Art. 5 Rozporządzenia 141/2000/WE.

16 Rozporządzenie Komisji z dnia 27.04.2000 r. ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej” (Dz.U. L 103/5 z 28.04.2000, s. 71, dalej Rozporządzenie (WE) 847/2000).

17 Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), EMA/COMP/15893/2009. Final, 2.03.2010.

18 Rozporządzenie 726/2004 (WE) Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31.03.2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1, dalej Rozporządzenie 726/2004.)

19 L. Barham, Orphan Medicines: Special Treatment Required, 2012. <http://www.2020health.org/2020health/Publications/publications-2012/Orphan-Drugs.html>.

20 M. Putzeist, Marketing Authorization of New Medicines in the EU: Towards Evidence-Based Improvement, Utrecht: Utrecht University Press, 2013, p. 50.

ciągu spełnia kryteria choroby rzadkiej oraz, że udowodniono znamioną korzyść produktu leczniczego lub wkład w opiekę nad chorym (ang. contribution to patients care). Jeśli ponowna ocena COMP przebiegnie pozytywnie produkt utrzymuje status leku sierociego (ang. orphan status is maintained).

2.2 Okres wyłączności rynkowej

Jak wskazano w preambule Rozporządzenia 141/2000/WE „*niektóre stany chorobowe występują tak rzadko, że koszt opracowania i wprowadzenia na rynek produktu leczniczego mającego służyć diagnozowaniu, zapobieganiu lub leczeniu takiego stanu chorobowego nie zostałby zwrócony z przewidywanej sprzedaży tego produktu leczniczego; przemysł farmaceutyczny niechętnie podejmowałby się opracowania leku w normalnych warunkach rynkowych; takie produkty lecznicze nazywane są sierocymi*”.²¹ Nadto, „doświadczenia Stanów Zjednoczonych Ameryki i Japonii wykazują, że najsilniejszą zachętą dla przemysłu, aby inwestował w opracowywanie i wprowadzanie na rynek sierocych produktów leczniczych jest istnienie szansy na uzyskanie wyłączności na rynku na określoną liczbę lat, podczas którego to okresu zainwestowane środki w jakiejś części mogłyby zostać odzyskane”. I faktycznie, przedmiotowe rozporządzenie wprowadziło „prawdziwą” wyłączność rynkową (ang. *true market exclusivity*) dla sierocych produktów leczniczych.²² Wyłączność rynkowa jest fundamentem istnienia Rozporządzenia 141/2000/WE.

Zgodnie z jego art. 8, jeśli produkt leczniczy zostaje uznany za sierocy, to UE i państwa członkowskie przez okres 10 lat nie przyjmą innego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Nie wydadzą też pozwolenia, ani nie przyjmą wniosku o przedłużenie istniejącego pozwolenia, dla tego samego wskazania terapeutycznego, w odniesieniu do podobnego produktu leczniczego. Tym samym, produkt leczniczy będzie przez ten okres jedynym dopuszczonym do obrotu w danym wskazaniu, co ma zapewnić podmiotowi odpowiedzialnemu zwrot z inwestycji w badania i rozwój nad produktem sierocym.

Jednak od tej zasady są wyjątki. Możliwe jest wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu, który nie jest podobny, a więc, który został opracowany niezależnie. Produktem leczniczym podobnym jest produkt leczniczy zawierający substancję czynną, podobną do substancji zawartych w zatwierdzonym już sierocym produkcie leczniczym i która ma mieć takie samo wskazanie lecznicze, natomiast „podobna substancja czynna” oznacza identyczną substancję czynną lub substancję czynną, która ma te same podstawowe cechy struktury molekularnej (ale nie koniecznie wszystkie takie same cechy struktury molekularnej) i taki sam mechanizm działania.²³

Ponadto okres ochrony może zostać skrócony do 6 lat, jeżeli pod koniec piątego roku, wykazane zostanie w odniesieniu do danego produktu leczniczego, że kryteria ustanowione w art. 3 nie są już spełniane. Chodzi np. o sytuację, gdy w oparciu o dostępne dowody zostanie ustalone, że produkt jest zyskowny w takim stopniu, że utrzymywanie wyłączności na rynku nie jest uzasadnione.²⁴

Okres wyłączności rynkowej ulega wyłączeniu również wtedy, gdy podmiot odpowiedzialny referencyjnego sierociego produktu leczniczego udzielił odpowiedniej zgody drugiemu wnioskodawcy lub gdy nie jest w stanie dostarczać wystarczających ilości produktu leczniczego. Wyłączenie może nastąpić też wtedy, gdy inny wnioskodawca wykaże we wniosku, że jego produkt leczniczy, jakkolwiek podobny do leku sierociego już

21 Rozporządzenie 141/2000/WE, preambuła, par. 1.

22 T. Cook, Data protection and market exclusivities for pharmaceuticals in the EU. Pharmaceuticals Policy and Law 2014, Vol. 16.1, s. 40.

23 Art. 3 Rozporządzenia Komisji (WE) NR 847/2000 z dn. 27.04.2000 r. ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”, (Dz. U. L 103/5 z 28.04.2000, s. 71).

24 Art. 8 ust. 2 Rozporządzenia 141/2000/WE.

dopuszczonego do obrotu, jest bezpieczniejszy, skuteczniejszy lub pod innym względem przewyższa klinicznie ten pierwszy (ang. clinically superior).²⁵

Wypada pokreślić, że okres wyłączności rynkowej na podstawie Rozporządzenia 141/2000/WE ma charakter formalny. Oznacza to, że każdy produkt leczniczy, który ma status produktu sierociego w momencie uzyskania dopuszczenia do obrotu uzyskuje dziesięcioletni okres ochrony. Dotyczy to również produktów leczniczych dopuszczonych na podstawie wyjątków, o których mowa w art. 8 tego rozporządzenia. Zagadnieniem tym w bardzo skomplikowanym stanie faktycznym zajmował się ostatnio w dwóch instancjach Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej.²⁶ Otóż sponsor produktu leczniczego Glivec w kilka lat po dopuszczeniu tego leku opracował substancję podobną, która ze względu na zapewnienie istotnych korzyści pacjentom również uzyskała status produktu sierociego. Została ona dopuszczona do obrotu również w tych samych wskazaniach, w których został dopuszczony produkt Glivec. Po upływie okresu wyłączności dla produktu Glivec, podmiot konkurencyjny chciał zarejestrować odpowiednik tego produktu, ale Europejska Agencja Leków (EMA) odmówiła wszczęcia postępowania ze względu na fakt, że dane wskazanie było w dalszym ciągu objęte okresem wyłączności podobnego produktu leczniczego zarejestrowanego później. W praktyce oznaczało to rozszerzenie okresu wyłączności rynkowej dla Glivec. Trybunał Sprawiedliwości zgodził się z EMA, że jeśli produkt leczniczy ma status produktu sierociego to korzysta on z samoistnego okresu wyłączności rynkowej, niezależnie od tego, że na rynku w tym samym wskazaniu sprzedawany jest już podobny produkt leczniczy tego samego podmiotu odpowiedzialnego.

Ponadto w praktyce przy stosowaniu okresu wyłączności rynkowej dla leków sierocych kluczowe znaczenie ma ocena, czy produkty lecznicze są podobne, a w przypadku pozytywnej odpowiedzi, czy produkt nowszy może być uznany za „przewyższający klinicznie” dotychczas stosowany.²⁷ Obecnie przed Sądem toczy się postępowanie, w którym podmiot odpowiedzialny zarzuca Komisji Europejskiej naruszenie okresu wyłączności rynkowej dla produktu sierociego.²⁸ W przedmiotowej sprawie Komisja Europejska stwierdziła, że podobny produkt leczniczy oferuje przewagę kliniczną nad pierwszym sierocym produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu, co skutkowało wyłączeniem ochrony tego produktu.²⁹

Na końcu rozważań dotyczących okresu wyłączności rynkowej dla produktów sierocych należy przypomnieć, że podstawa prawna dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu nie ma znaczenia dla uzyskania ochrony rynkowej dla danego wskazania. Częstym przypadkiem są produkty lecznicze sieroce dopuszczone do obrotu w oparciu o ugruntowane zastosowanie medyczne (art. 10a Dyrektywy 2001/83/WE).^{30, 31}

25 Art. 8 ust. 3 Rozporządzenia 141/2000/WE.

26 Wyrok Sądu z dn. 22.01.2015 w sprawie T-140/12 Teva przeciwko EMA oraz Wyrok Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej z dn. 3.03.2016 r. w sprawie C-138/15 Teva przeciwko EMA.

27 Na temat szczegółowych informacji dotyczącej tej oceny zob. Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity, C(2008) 4077 final, Bruksela 19.9.2008.

28 Skarga wniesiona 28.05.2015 w sprawie T-269/15 Novartis Europharm Ltd przeciwko Komisji Europejskiej.

29 Komunikat Prasowy Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w sprawie procedury EMA/CHMP/780275/2014 z dn. 22.01.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002633/WC500167424.pdf.

30 Wyrok Sądu z 4.07.2013 w sprawie T-301/12 Orphacol.

31 Decyzja Komisji Europejskiej z dn. 19.11.2014 r., C(2014)8917 w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego „Ketoconazole HRA - ketoconazole”.

2.3 Nowe inicjatywy w UE

Funkcjonowanie Rozporządzenia 141/2000 oceniane jest bardzo pozytywnie. EMA dokonała w 2010 roku podsumowania dziesięciu lat obowiązywania tej regulacji. W okresie tym wydano 114 pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów sierocych. Warto zaznaczyć, że niektóre z nich odniosły w ostatnich latach spektakularny sukces rynkowy i uznawane są za tzw. *blockbusters*.

Mimo to sieroce produkty lecznicze pozostają priorytetem Komisji Europejskiej, która wskazuje, że Europa potrzebuje efektywnego wykorzystania innowacyjności w celu zaspokojenia potrzeb społeczeństwa. Z tego względu UE nieustannie podejmuje inicjatywy mające stymulować rozwój produktów sierocych. Przykładem takiej inicjatywy jest Horizon 2020, który jest największym unijnym programem finansowania badań naukowych i innowacji w historii UE. Budżet tego programu w latach 2014-2020 wynosi prawie 80 mld €.

Jego częścią jest zaś projekt dotyczący nowych terapii dla chorób rzadkich. Unia zatem w sposób bardzo bezpośredni wspiera rozwój sierocych produktów leczniczych..

Ponadto warto zwrócić uwagę na współpracę EMA z amerykańskim odpowiednikiem – Food and Drug Administration (FDA). 26 września 2016 roku ogłoszono zawiązanie inicjatywy tych dwóch najważniejszych regulatorów rynku farmaceutycznego, która ma na celu rozwój i optymalizację zasad dopuszczania do obrotu produktów leczniczych sierocych.³² Należy mieć nadzieję, że podejmowane inicjatywy na poziomie unijnym zwiększą liczbę dostępnych sierocych produktów leczniczych i pozwolą na lepsze zaspokojenie potrzeb pacjentów.

32 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/09/news_detail_002609.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

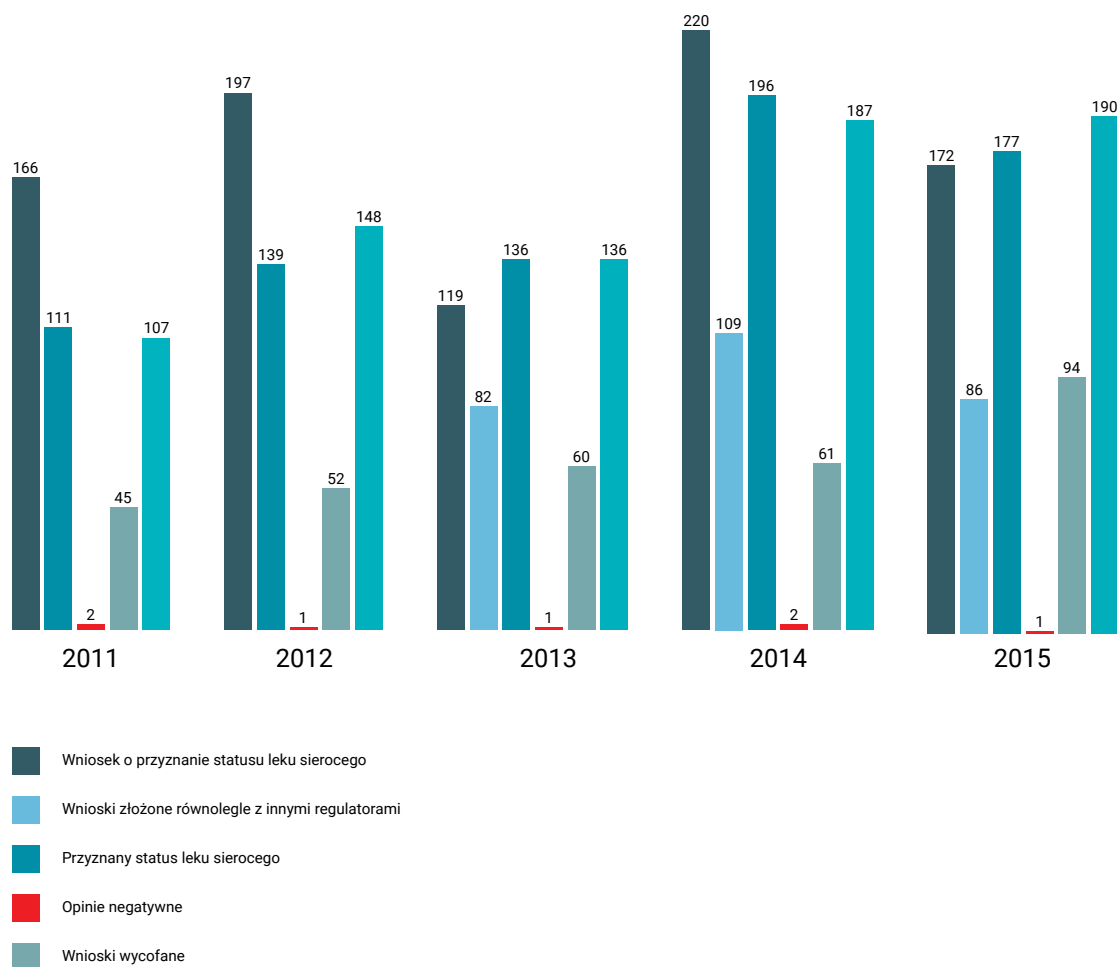
3. WZROST ZNACZENIA LEKÓW SIEROCYCH NA ŚWIECIE

Lek. med. Rafał Zyśk, MBA

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

W innowacyjnym przemyśle farmaceutycznym na całym świecie obserwuje się obecnie zmianę priorytetu, z poszukiwania leków dedykowanych bardzo szerokim populacjom pacjentów (ang. **blockbusters**) na poszukiwanie niszowych, dla bardzo wąskich grup chorych. W wyniku tych zmian liczba leków, którym przyznano status produktu sierociego w ostatnich latach wykazuje niemal stały wzrost. Największą dynamikę wzrostu zarejestrowanych, sierocych produktów leczniczych obserwuje się w obszarze produktów przeciwnowotworowych. Dynamika ta utrzymuje się od 2005 roku (Rys. 1 - 4).

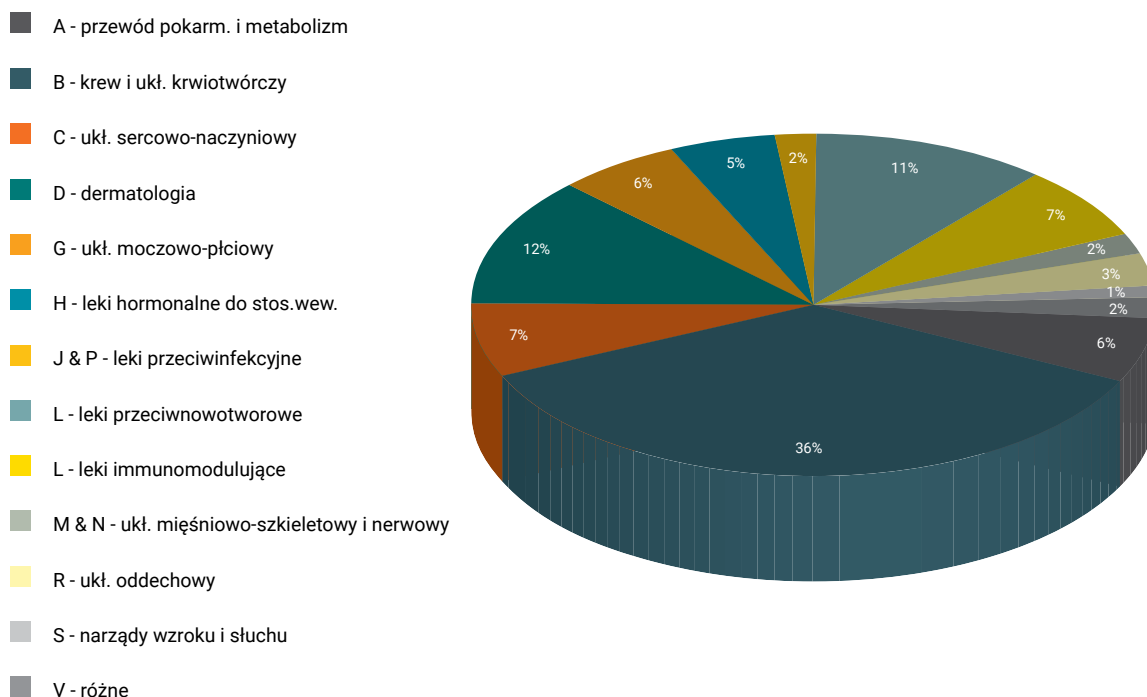
Rysunek 1. Procedura przyznawania statusu (desygnacji) leku sierociego w EMA w latach 2011 – 2015



Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2016/05/WC500206482.pdf

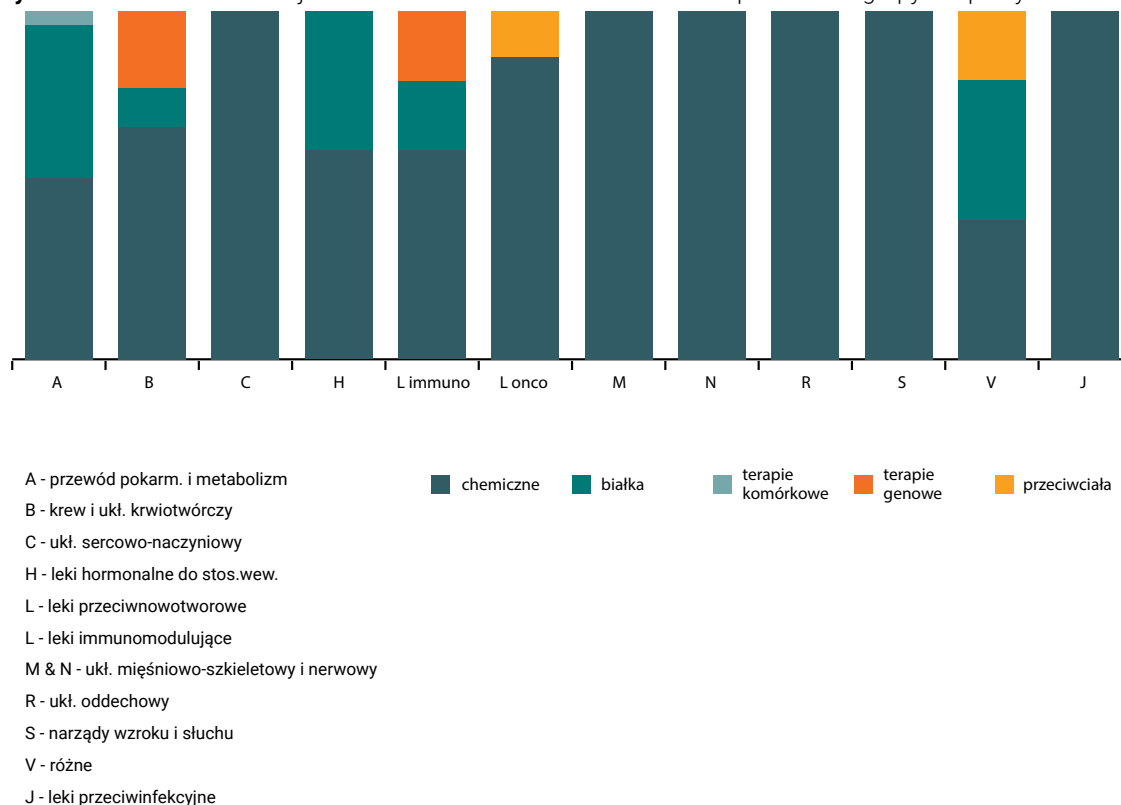
Dane statystyczne publikowane przez EMA jasno wskazują na dominującą rolę leków przeciwnowotworowych w segmencie leków sierocych. 36% leków, którym przyznano status produktu sierociego to leki o działaniu przeciwnowotworowym (Rys. 2). Wśród zarejestrowanych w UE w okresie 2000 - 2015 leków sierocych, 44% decyzji wydanych przez EMA dotyczyło leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących (Rys. 3).

Rysunek 2. Nowe cząsteczki, którym przyznano w EMA status leku sierociego (zarejestrowane i niezarejestrowane w UE) w latach 2000 – 2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC.



Źródło: EMA - Orphan Medicines Figures 2000 – 2015, s. 3.

Rysunek 3. Leki sieroce zarejestrowane w UE w latach 2000 – 2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC

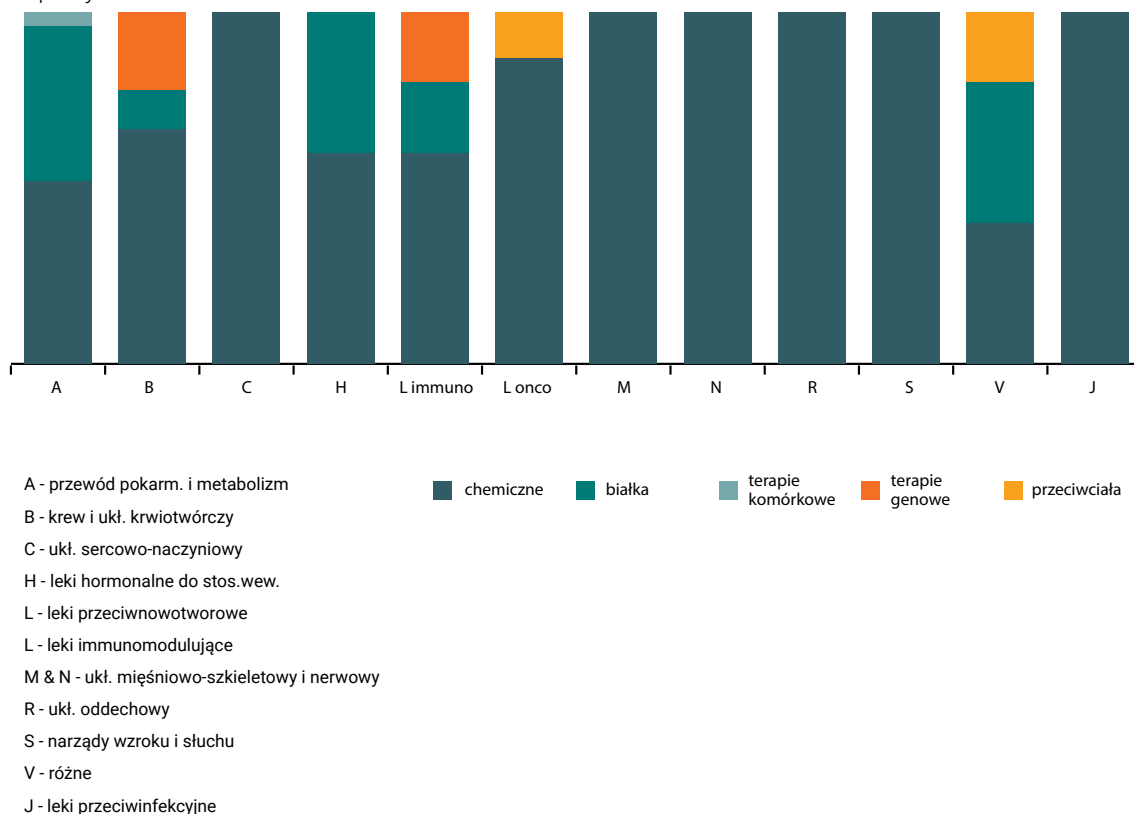


Źródło: EMA - Orphan Medicines Figures 2000 – 2015.

Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2016 r. w raporcie Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, obecnie w fazie prób klinicznych lub w fazie rejestracji ocenianych jest 566 nowych leków (w tym

151 do leczenia rzadkich schorzeń onkologicznych i 82 do leczenia rzadkich nowotworów hematologicznych), które mogą wkrótce znaleźć zastosowanie w leczeniu.³³ Coraz częściej w badaniach nad chorobami rzadkimi testowane są terapie genowe i komórkowe, które będą wymagały dostosowania kryteriów oceny do specyfiki terapii zaawansowanych. Prace nad takimi specjalnymi wytycznymi zostały już przez EMA zainicjowane.

Rysunek 4. Technologie wykorzystane w lekach sierocych w latach 2000 – 2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC



Źródło: EMA - Orphan Medicines Figures 2000 – 2015.

We współpracy z krajami członkowskimi instytucja EMA pracuje również nad przygotowaniem propozycji działań dla krajowych agencji HTA oraz skoordynowanych modeli refundacji zakładających leczenie ultrazadkowych przypadków w kilku specjalistycznych centrach europejskich.³⁴ Pozwoliłoby to na optymalizację wydatków, w sytuacji napiętych budżetów na leczenie.

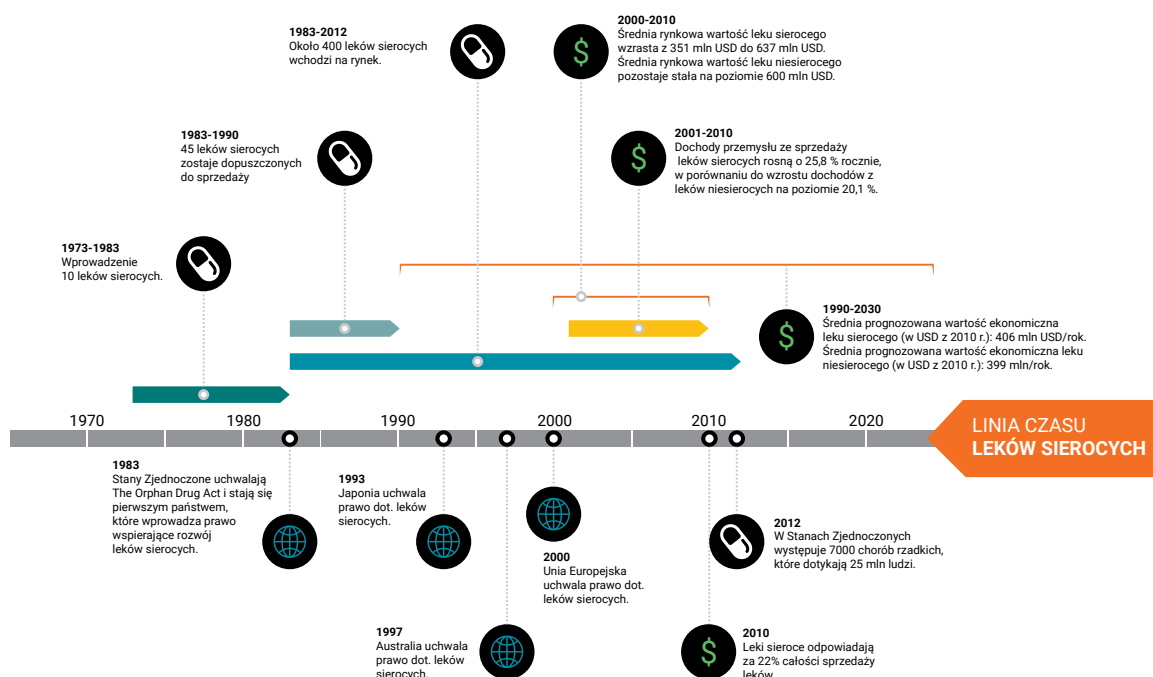
Powyższe działania są szczególnie istotne w świetle obecnego kryzysu ekonomicznego w Europie i uzasadniają poświęcenie większej uwagi wpływowi leków sierocych na budżety lekowe w państwach członkowskich. Aktualnie udział wydatków na leki sieroce w budżetach płatników publicznych nie jest bardzo wysoki i mieści się w zakresie 1% - 4,6%. W ocenie niektórych badaczy, z powodu utraty ochrony patentowej przez część obecnie refundowanych leków sierocych, wydatki na te leki w Europie powinny utrzymać się na zbliżonym poziomie (4% - 6% całkowitych wydatków na leki) w ciągu najbliższych kilku lat. Z kolei inni eksperci prognozują dynamiczny wzrost rynku leków sierocych z powodu zmian organizacyjno – prawnych wprowadzonych w wielu krajach oraz związanej z nimi rosnącej atrakcyjności tej grupy leków dla przemysłu (Rys. 5).³⁵

33 <http://www.phrma.org/press-release/phrma-and-the-als-association-report-more-than-560-medicines-in-development-for-rare-diseases>

34 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf

35 K.N. Meekings, C.S.M. Williams, J.E. Arrowsmith, Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. Drug Discovery Today Volume 17, Numbers 13/14 July 2012.

Rysunek 5. Kluczowe zmiany organizacyjno–prawne wprowadzane w obszarze leków sierocych na świecie w okresie 1970 – 2012



Źródło: Pamplin Magazin. Spring 2013. Adopting orphan drugs spurs social returns, <http://www.magazine.pamplin.vt.edu/spring13/orphandrugtimeline.png>

4. OCENA EKONOMICZNA LEKÓW SIEROCYCH W ŚWIETLE PODEJŚCIA UTYLITARNEGO I EGALITARNEGO

Dr n. o zdr. Gabriela Sujkowska

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

4.1 Ograniczenia podejścia utylitarnego i miary QALY

Choroby rzadkie stanowią szerokie spektrum różnorodnych, przewlekłych schorzeń, których wspólnym mianownikiem jest niska bądź bardzo niska częstość ich występowania. Zagrożają one życiu lub powodują chroniczny ubytek zdrowia i wyniszczenie organizmu, pogarszają jakość życia. Często powodują przewlekłą niepełnosprawność i uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie. Wiele z tych chorób ma charakter zwyrodnieniowy. W większości przypadków dochodzi do znacznego skrócenia średniego trwania życia. Jednocześnie w przypadku wczesnej i prawidłowej diagnostyki oraz wdrożenia właściwego leczenia w przebiegu niektórych z nich można znacząco poprawić jakość życia chorego (np. przy chorobie Gauchera czy hemofilii).^{36,37}

Pojęcie chorób rzadkich jest nierozłącznie związane z pojęciem leków sierocych, które są drogie, a w niektórych przypadkach wręcz ekstremalnie kosztowne w stosunku do korzyści zdrowotnych, jakie oferują. Konsekwencją tego jest brak efektywności kosztowej w rozumieniu oceny ekonomicznej technologii medycznych. Problem może również dotyczyć technologii nielekowych: zabiegów inwazyjnych, procedur chirurgicznych i terapii zaawansowanych (m.in. terapie genowe, terapie komórkowe). Z uwagi na wysokie koszty terapii i specyficzny charakter chorób rzadkich istnieje szczególna presja na finansowanie leków sierocych ze środków publicznych. Jednak pomimo równego prawa do ochrony zdrowia gwarantowanego obecnie w przepisach wszystkich państw rozwiniętych, niezwykle trudne jest zapewnienie wszystkim obywatelom finansowania opieki zdrowotnej na poziomie adekwatnym do potrzeb. Ramy współczesnej ochrony zdrowia są bowiem determinowane krajowymi regulacjami prawnymi, zamożnością społeczeństwa oraz związanym z nią poziomem finansowania ze środków publicznych. Stąd zawartość „koszyka” gwarantowanych świadczeń medycznych i wykazów leków refundowanych w krajach europejskich nie jest jednolita.

Postulat zapewnienia sprawiedliwego podziału ograniczonych środków na ochronę zdrowia rodzi szereg pytań, m.in. czy technologie stosowane w leczeniu chorób rzadkich zasługują na szczególne traktowanie? Choć dla niektórych z nich brak jest wystarczająco silnych dowodów naukowych uzasadniających proponowaną przez producenta cenę, to poza leczeniem zachowawczym stanowią one często jedyną opcję terapeutyczną.

W Polsce już od lat 90 - tych ubiegłego wieku finansowane jest zarówno kosztowne leczenie hemofilii, jak i choroby Gauchera - bardzo rzadkiej choroby genetycznej.³⁸ Liczne dyskusje publiczne na temat racjonalnych podstaw i ewentualnych ograniczeń finansowania bardzo kosztownej terapii lekiem sierocym stosowanym w chorobie Gauchera (imigluceraza), miały miejsce już w 2000 roku.³⁹ Akceptacja społeczna dla przeznaczenia wysokich środków dla niewielkiej grupy chorych była wówczas bezdyskusyjna. W znacznym stopniu przyczyniła się do tego wyjątkowość takich przypadków oraz brak alternatywy terapeutycznej dla tej grupy chorych.

Obecnie ze względu na dość systematyczny i szybki wzrost liczby produktów, którym EMA przyznaje status leku sierociego, rozważając finansowanie na poziomie krajowym, do części z nich należy podchodzić

36 Komisja Europejska, Dyrekcja Generalna ds. zdrowia i ochrony konsumentów. Konsultacje publiczne - rzadkie choroby: wyzwania stojące przed Europą. 2008.

37 A. Coppola, M. Di Capua, MND Di Minno, Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues, J Blood Med. 2010; 1: 183–195.

38 Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 2 listopada 1998 r. w sprawie wykazu wyspecjalizowanych procedur medycznych finansowanych z budżetu państwa oraz zasad i trybu udzielania tych świadczeń (Dz.U. 1998 nr 140 poz. 910 z późn. zm.).

39 H.D. Banta, Metody HTA, finansowanie procedur wyspecjalizowanych i inne zagadnienia polityki zdrowotnej. Raport TNO PG/VGZ 2002.003 Raport 3 Numer projektu 011.41053.

z dużą ostrożnością.²⁸ Na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować, że w licznych przypadkach udowodniono skuteczność wyłącznie w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych (np. zdolność przemieszczania się o dodatkowe kilkadziesiąt metrów, czy niewielką poprawę parametrów oddechowych i biochemicznych). Niejednokrotnie brak jest silnych dowodów naukowych wskazujących na to, w jakim stopniu te zastępcze punkty końcowe przekładają się na efekt terapeutyczny wyrażony poprawą przeżycia czy redukcją śmiertelności w odległym okresie obserwacji. Niewielka liczba badań i nieliczne grupy chorych włączanych do nich wymagają bardzo ostrożnej interpretacji uzyskanych wyników.⁴⁰ Dlatego rozważając możliwość finansowania nowych wysokokosztowych terapii w warunkach ograniczonych zasobów płatnicy i decydenci dokonują selekcji technologii najbardziej skutecznych i bezpiecznych, pozwalających jednocześnie na zachowanie dyscypliny finansowej.

Dokonywanie optymalnych wyborów między poszczególnymi grupami chorych, kiedy nie jest możliwe zapewnienie wszystkim najlepszego leczenia, staje się również wyzwaniem moralnym. Przy tym wyróżnia się dwa odrębne podejścia do dystrybucji ograniczonych środków: utylitarne i egalitarne. Podstawę podejścia utylitarne do dystrybucji środków stanowi ocena efektywności kosztowej technologii medycznej, której wynik jest często wykorzystywany jako uzasadnienie w procesie podejmowania decyzji w zakresie polityki zdrowotnej. Priorytetem w podejściu utylitarne jest maksymalizacja korzyści zdrowotnych w skali całego społeczeństwa. Najczęściej jest ona wyrażona liczbą dodatkowych lat życia uwzględniających jego jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), które społeczeństwo może uzyskać za określoną kwotę przeznaczoną przez płatnika.⁴¹ Należy jednak pamiętać, że fundamentalnym założeniem tej metody szacowania korzyści z terapii jest założenie, że 1 QALY posiada identyczną wartość dla każdego chorego, niezależnie od jego wieku, choroby na którą cierpi czy stadium jej zaawansowania.

Aby usystematyzować ocenę ekonomiczną technologii medycznych w podejściu utylitarne przyjmuje się często progi opłacalności (kwoty, powyżej których oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo). W Polsce ustalono jeden sztywny próg opłacalności i zdefiniowano go ustawowo na poziomie trzykrotności PKB per capita za 1 QALY.

Natomiast w egalitarne podejściu do dystrybucji środków, priorytetem jest dążenie do minimalizacji nierówności pomiędzy różnymi grupami pacjentów. Nacisk, z założenia, kładziony jest na tworzenie warunków wyrównujących lub rekompensujących niekorzystną sytuację, w jakiej znalazł się chory. Ma to zapewnić sprawiedliwą i bezstronną równość szans pacjentów cierpiących na choroby rzadkie i tych z chorobami diagnozowanymi częściej. Oznacza to, że w świetle idei egalitaryzmu, warto byłoby poświęcić środki publiczne raczej na leczenie chorób rzadkich, niż pozostałych chorób – szczególnie w początkowym okresie życia pacjentów.⁴²

Wielu ekonomistów zdrowia jest zwolennikami wykorzystania QALY, jako najlepszego miernika przy dystrybucji środków w ochronie zdrowia, pomimo jego metodologicznych ograniczeń, w szczególności względem leków stosowanych w końcowej fazie życia (ang. *end of life treatment*) oraz leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich. Jednocześnie ortodoksyjne podejście decydentów do sztywnego progu opłacalności często nie pozostawia miejsca na refundację droższych leków, nawet gdy nie istnieją alternatywne terapie. Dlatego obecnie w krajach rozwiniętych coraz częściej normą staje się przypisywanie większego znaczenia w procesie oceny leków sierocych dodatkowym kryteriom m.in.: obciążeniu chorobą pacjenta i jego rodziny (opiekuna), wpływowi choroby na jakość życia i niepełnosprawność czy dostępności alternatywnych opcji leczenia. Równocześnie niemal we wszystkich państwach wzrasta rola instrumentów dzielenia ryzyka zabezpieczających budżet

40 G. Ofierska-Sujkowska, Finansowanie leczenia chorób rzadkich w Polsce. Praca doktorska. Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski. Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski. Warszawa 2013.

41 F. Sassi, J. Le Grand, Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technology Assessment* 2001; 5:1–138.

42 T.L. Beauchamp, Zasady etyki medycznej. Książka i Wiedza, Warszawa 1996.

płatnika. Mimo to, w ciągu ostatniej dekady finansowanie leków sierocych często było nierekomendowane przez właściwe agendy rządowe właśnie z powodu niespełnionych kryteriów opłacalności.¹³ W konsekwencji, ocena technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych stała się czynnikiem, który sprawił, że dostęp pacjentów z chorobami rzadkimi do innowacyjnych terapii jest znacznie opóźniony lub uniemożliwiony.

Opublikowany w 2016 roku przegląd systematyczny prac naukowych na temat metod oceny leków sierocych wykazał, że kluczowym problemem jest niedostatek satysfakcjonujących danych klinicznych dotyczących ich skuteczności. To zaś sprawia, że analizy ekonomiczne są trudne do przeprowadzenia⁴³ lub - w ocenie niektórych badaczy - prawie niemożliwe.⁴⁴ Z powodu wspomnianego braku wysokiej jakości dowodów naukowych, w wielu krajach zaakceptowany został wyższy poziom niepewności w odniesieniu do skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, opłacalności oraz wpływu na budżet leków sierocych.⁴⁵

Podsumowując analizę prac naukowych dotyczących omawianego problemu, idea egalitaryzmu absolutnego, mimo słuszných intencji, może wydawać się utopijna, w szczególności w dobie kryzysu finansowego i limitowania wydatków na refundację. Dlatego nawet zamożne państwa, niestosujące restrykcyjnej oceny ekonomicznej, dokonują w procesie refundacyjnym selekcji przy pomocy alternatywnych metod oceny wartości dodanej leku. Dzięki dodatkowym kryteriom i metodom wyłaniane są najbardziej wartościowe spośród nieefektywnych kosztowo leków sierocych. I możliwe jest udostępnienie ich chorym.⁴⁵

Przy tym zaznaczyć trzeba, że podejście krajów europejskich do oceny leków sierocych nie jest jednolite. Przyjmowanym w wielu krajach kryterium refundacyjnym jest wynik analizy farmakoekonomicznej. Jednocześnie należy podkreślić, że niewiele państw na świecie (m.in. Polska, Anglia, Szkocja, Walia, Węgry), określa formalnie w przepisach prawa próg opłacalności stosowany w procesie podejmowania decyzji o alokacji środków publicznych w obszarze ochrony zdrowia. Jednak nawet państwa, które taki próg wyznaczają, zazwyczaj definiują sytuacje wyjątkowe (np. leczenie stosowane w końcowym okresie życia, leczenie chorób ultrarazadkich), w których dopuszcza się jego przekroczenie.

4.2 Rzeczywiste preferencje społeczeństwa w świetle dowodów naukowych

W literaturze przedmiotu często przedstawiana jest dyskusja, dotycząca tego, czy podstawą zwolnienia leków sierocych z oceny ekonomicznej, mogłoby być kryterium odnoszące się do preferencji społecznych. Gdyby przypisywałyby one wysoki priorytet leczeniu bardzo rzadkich chorób.^{46, 47} Niestety nieliczne badania, w których próbowano ocenić tę kwestię, podkreślają niestabilność preferencji respondentów i nie potwierdzają faktu, iż rzadkość choroby powinna nadawać priorytet finansowaniu technologii sierocej.

43 T. Zelei, M.J. Molnár, M. Szegedi, Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:72.

44 G.G. Iskrov, R.D. Raycheva, R.S. Stefanov, Insight into reimbursement decision making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med.* 2013;55 (3-4): 80–6.

45 A.G. Dupont, P.B. Van Wilder, Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *British Journal of clinical pharmacology*. 2011; 71(4): 488–96.

46 A.S. Desser, J.A. Olsen, S. Grepperud, Eliciting preferences for prioritizing treatment of rare diseases: the role of opportunity costs and framing effects. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31 (11): 1051–61.

47 C. McCabe, K. Claxton, A. Tsuchiya, Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity? *British Medical Journal* 2005; 331 (7523): 1016–9.

Wyniki badania przeprowadzonego w Norwegii (ponad 1500 obywateli w wieku 40 – 67 lat) wskazują, że społeczeństwo dosyć sceptycznie odnosi się do wyjątkowego traktowania tych chorych. Autorzy wyciągnęli wniosek, że według przeciętnych Norwegów, istnieje zbyt mało przekonujących dowodów na poparcie istnienia społecznych preferencji dla chorób rzadkich. A rzadkość choroby sama w sobie nie uzasadnia preferencyjnego traktowania. Metody leczenia tych chorób nie powinny być – w opinii badanej grupy - zwolnione ze standardowej oceny efektywności kosztowej. Autorzy podkreślają jednakże, że „opinia większości niekoniecznie jest dobrą miarą tego, co jest etyczne”.⁴⁸ Twierdzą też, że z uwagi na wagę problemu i dążenie do „równości szans”, społecznie pokrzywdzona grupa powinna być traktowana w sposób odrębny.

Również często cytowane badanie NICE Citizens Council wskazuje na słabe dowody na pozytywną społeczną ocenę kryterium rzadkości.⁴⁹ Podobne wnioski można wysunąć z analizy badania przeprowadzonego wśród lekarzy w Norwegii. Wykazało ono, że w badanej grupie istnieje niewielkie poparcie dla priorytetyzacji chorób rzadkich.⁵⁰

Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na grupie 4118 dorosłych przynosi podobne wnioski. Wskazuje, że nie ma żadnych dowodów na preferencje dla chorób rzadkich ponad pozostałe choroby w społeczeństwie brytyjskim. W badaniu tym oceniano preferencje społeczeństwa w zakresie priorytetów w finansowaniu publicznej opieki zdrowotnej. Respondenci nie przypisywali specjalnego statusu terapiom chorób rzadkich. Równocześnie jednak wyższy priorytet nadawano lekom, dla których brak jest jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej oraz stosowanym w leczeniu ciężkich i zagrażających życiu chorob. Nawet gdyby koszty finansowania terapii miały być wyższe niż standardowego, refundowanego leczenia.⁵¹ Badanie kanadyjskie przeprowadzone na grupie 2005 dorosłych pozwala na podobne wnioskowanie - większa część respondentów zdecydowanie preferowała finansowanie leczenia pacjentów z chorobami występującymi powszechnie.⁵²

W 2010 r. szwajcarski Sąd Najwyższy orzekł, że ubezpieczyciel nie jest zobowiązany do pokrycia kosztów leczenia enzymatyczną terapią zastępczą 70-letniej kobiety w zaawansowanym stadium choroby spichrzeniowej. Powody orzeczenia były związane bezpośrednio z ceną leku (750 tys.–900 tys. franków szwajcarskich za okres 18 miesięcy). Sądu nie przekonały argumenty odnoszące się do skuteczności terapii, uzasadniającej wysoką cenę leku. W uzasadnieniu decyzji sąd powołał się na konieczność zapewnienia równości w dostępie do leczenia. Wskazano również, że liczba interwencji medycznych o niskiej efektywności kosztowej (> 100 tys. franków szwajcarskich za QALY) jest znacząca i nie jest możliwe objęcie ich wszystkich finansowaniem.⁵³

Wnioski z przytoczonych badań oceniających preferencje społeczne w odniesieniu do akceptacji wysokich kosztów leczenia w sytuacjach szczególnych, wyraźnie wskazują na akceptowanie wyższych progów opłacalności dla terapii ratujących życie. Ustanowienie w Polsce w 2012 r. jednakowego progu opłacalności dla wszystkich chorób i technologii lekowych, z jednej strony przyczyniło się do opóźnienia we wprowadzaniu do koszyka świadczeń gwarantowanych niektórych nowoczesnych technologii medycznych z drugiej strony wpłynęło na ceny i zainicjowało debatę publiczną nad optymalnym podejściem do alokacji środków i określeniem sytuacji szczególnych. W świetle obowiązujących w Polsce regulacji, korzystne dla chorych

48 A.S. Desser, D. Gyrd-Hansen, J. Olsen, S. Grepperud, I. Kristiansen, Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ* 2010; 341: c4715.

49 Nice Citizens Council Report - Ultra Orphan Drugs. National Institute for Clinical Excellence, London. 2004. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport04UltraOrphanDrugs.pdf>

50 A.S. Desser. Prioritizing treatment of rare diseases: a survey of preferences of Norwegian doctors. *Soc Sci Med.* 2013; 94:56–62.

51 W. Linley, D. Hughes, Societal views on NICE, CDF and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Econ.* 2013; 22(8): 948–964.

52 N. Dragojlovic, S. Rizzardo, N. Bansback i wsp., Challenges in measuring the societal value of orphan drugs: insights from a canadian stated preference survey. *Patient.* 2015; 8 (1): 93–101.

53 L.M. Fleck, Fair funding of extraordinarily expensive medication. *Bioethics Forum/2011/Volume 4/No. 3.*

może okazać się również formalne zdefiniowanie sytuacji, które należy uznać za wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Rozwiązanie powyższych problemów wymaga wielopłaszczyznowego podejścia oraz zaangażowania wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia w wypracowanie najkorzystniejszego dla polskiego społeczeństwa modelu alokacji ograniczonych zasobów.

4.3 Ograniczenia QALY

W państwach, w których ochrona zdrowia finansowana jest głównie ze środków publicznych, szerokie zastosowanie mają przede wszystkim utylitarne podejścia do alokacji środków. Uznawane są one za najbardziej sprawiedliwe z jednoczesnym określeniem sytuacji szczególnych, w których przewiduje się specjalne zasady oceny i finansowania technologii medycznych. Najczęściej stosowaną w ostatnich dwóch dekadach miarą opłacalności nowej technologii medycznej stał się koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Miara ta stanowi uniwersalną jednostkę pomiaru wyników interwencji zdrowotnych, którą można zastosować w odniesieniu do wszystkich osób i we wszystkich jednostkach chorobowych. Umożliwia to dokonywanie porównań technologii medycznych niezależnie od obszaru medycyny. QALY łączy w sobie informacje o wpływie technologii medycznej na przeżycie całkowite chorych oraz teoretyczną jakość życia związaną ze zdrowiem – użyteczność (ang. utility). Jednak o ile wartości czasu przeżycia chorych mogą stanowić twarde i precyzyjne dane, wynikające z obserwacji zgonów uczestników badań, o tyle wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w przebiegu choroby, służące do oszacowania uzyskanych QALY, mogą się różnić w przypadku zastosowania różnych metod pomiaru (np. metoda handlowania czasem, metoda loterii). Na podstawie badań opartych na preferencjach deklarowanych przez respondentów dowieść można, że wartości użyteczności są zróżnicowane i zależą także od stanu zdrowia samych respondentów.

W celu oszacowania wyników skuteczności nowej technologii medycznej wyrażonych w jednostkach QALY badacze wykorzystują użyteczność (mającą w teorii odzwierciedlać jakość życia) wyliczoną na podstawie preferencji zdrowych osób, wśród których przeprowadzono badania ankietowe. Użyteczność określonego stanu klinicznego (w przebiegu choroby) oszacowuje się za pomocą skali użyteczności, na której stan pełnego zdrowia ocenia się na 1 punkt, a zgon na 0 punktów. Liczba QALY uzyskiwana przez chorych dzięki nowej technologii medycznej zależy zatem od zmiany długości życia oraz zmiany użyteczności na różnych etapach choroby. Użyteczność stanowi w założeniach uśrednione liczbowe wyrażenie preferencji reprezentantów społeczeństwa.

Istotne jest to, że użyteczność przypisana danemu stanowi klinicznemu jest wypadkową odpowiedzi niewielkiej grupy zdrowych osób, które wzięły udział w badaniu ankietowym.⁵⁴ W jednym z badań opublikowanych w 2014 roku wykazano niemal dwukrotną różnicę w opłacalności ocenianego leku (0,067 QALY - 0,036 QALY), w zależności od źródła danych na temat użyteczności (kwestionariusz EQ-5D lub EORTC-8D).⁵⁵ Różnice te miały zasadnicze implikacje dla chorych, gdyż skutkowały uznaniem ocenianego leku za efektywny lub nieefektywny kosztowo. Wyjaśnia to, jak kluczowe znaczenie dla finalnej decyzji refundacyjnej, ma sposób wyznaczania użyteczności stanów zdrowia przyjmowanych do kalkulacji QALY.

Ocena efektywności kosztowej oparta o QALY nie uwzględnia takich kwestii jak ryzyko zgonu chorego, poziom innowacyjności technologii, obciążenie chorobą rodziny i opiekunów czy niska chorobowość. Jak

54 M. Smith, M.L. Berger, K. Binglefors i wsp., Healthcare, Cost, Quality and Outcomes. ISPOR Book of Terms. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2003.

55 D.M. Meads, C. McCabe, C.T. Hulme i wsp., Cost-Utility of Cancer Therapies – the 'Cost' of Different Utility Generation Strategies. Value in Health 17 (2014) A323 – A686.

sugerują niektóre badania, standardowa metodyka oceny technologii medycznych (ang. health technology assessment, HTA) w przypadku leków stosowanych w końcowej fazie życia i leków stosowanych w chorobach ultrazadkich powinna zostać dostosowana do ich specyfiki.^{56,57} Ponadto w świetle wyników przeprowadzonych badań, leki sieroce nie stanowią jednorodnej grupy w kontekście kosztów. W jednej z prac, w której oceniano istotne czynniki mające wpływ na cenę leków sierocych na podstawie danych z 5 głównych rynków europejskich (Francja, Wielka Brytania, Niemcy, Włochy, Hiszpania), badacze zidentyfikowali 4 kategorie leków sierocych:

1. nieonkologiczne leki sieroce nieposiadające żadnej alternatywy terapeutycznej,
2. nieonkologiczne leki sieroce posiadające alternatywę terapeutyczną na rynku
3. nieonkologiczne leki sieroce zarejestrowane wcześniej do leczenia chorób powszechnych
4. onkologiczne leki sieroce.⁵⁸

Średni roczny koszt leczenia okazał się najwyższy dla kategorii pierwszej (ok. 200 000 €). Kategoria druga to koszt w zakresie 16 000 - 24 000 €. Kategoria czwarta to średnio 35 000 €.

W związku z istotnymi różnicami w metodyce oceny technologii medycznych w krajach członkowskich UE, Komisja Europejska podjęła inicjatywę wypracowania wspólnej polityki w zakresie oceny technologii medycznych, której kierunki zostały określone w dokumencie opublikowanym w 2016 r. (Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment - Inception Impact Assessment).⁵⁹

56 M. Connock, A. Burls, E. Frew i wsp., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006, 10:24.

57 M.F. Drummond, D.A. Wilson, P. Kanavos i wsp., Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1):36 – 42.

58 P. Rollet, A. Lemoine, M. Dunoyer, Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Journal of Rare Disease* 2013, 8: 109.

59 http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf

Lek. med. Rafał Zyśk, MBA

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

5.1 Progowa wartość roku życia skorygowanego o jakość

W latach 90 - tych XX wieku podjęto próby określenia pewnych progowych kosztów realizacji działań zmierzających do poprawy stanu zdrowia populacji, przy których działania te byłyby efektywne kosztowo. W 1993 roku Bank Światowy uznał, że progi opłacalności powinny być zdefiniowane w odniesieniu do jednostki DALY (ang. **Disability Adjusted Life Years**) oraz PKB w danym kraju. Podejście takie zostało przyjęte w kolejnych latach przez Światową Organizację Zdrowia (ang. **World Health Organization**, WHO). Ustanowiony w Polsce ustawowo próg opłacalności, wynoszący obecnie 125 955 zł (3 x 41 985 zł) za 1 dodany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY), stanowi adaptację rekomendacji, opublikowanych w 2000 roku przez Komisję Makroekonomii i Zdrowia WHO, dotyczących progów opłacalności (efektywności kosztowej), poniżej których finansowanie nowej technologii medycznej jest uznawane za opłacalne.⁶⁰ Należy jednak podkreślić, że wartości progów zaproponowane przez WHO zdefiniowane zostały w odniesieniu do jednostki DALY (rok życia skorygowany o niepełnosprawność), która nie jest równoważna z QALY. W swojej rekomendacji WHO wyróżniło 3 kategorie technologii medycznych ze względu na poziom efektywności kosztów:

1. Technologie wysoce efektywne kosztowo, gdy koszt uniknięcia 1 DALY jest niższy niż wartość PKB per capita;
2. Technologie efektywne kosztowo, gdy koszt uniknięcia 1 DALY zawiera się pomiędzy jednokrotną a trzykrotną wartością PKB per capita;
3. Technologie nieefektywne kosztowo, gdy koszt uniknięcia 1 DALY jest wyższy niż trzykrotna wartość PKB per capita.

Na potrzeby oceny efektywności kosztowej nowych leków ubiegających się o refundację, jednostkę DALY (wyrażającą lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu), zastąpiono w regulacjach jednostką QALY. Różnica ta ma znaczenie w związku z faktem, iż DALY stanowi wskaźnik wykorzystywany przede wszystkim do ilościowego opisu i porównania obciążenia chorobami, urazami i czynnikami ryzyka wystąpienia chorób, podczas gdy QALY w dużej mierze ocenia poprawę stanu zdrowia populacji, uzyskaną w wyniku zastosowania nowej technologii medycznej. Warto również zaznaczyć, że oszacowanie DALY wymaga wykorzystania ustalanych przez panele eksperckie współczynników wagi choroby (ang. **disability weight**), a więc jest obliczane w zupełnie inny sposób niż QALY.

Pomimo to, kilka krajów na świecie zdecydowało się na rygorystyczne podejście do utylitarne podziału środków, określając progi opłacalności stosowane w obszarze publicznej ochrony zdrowia w oparciu o dodatkowy (inkrementalny) koszt jaki trzeba ponieść aby wydłużyć życie chorych o 1 rok w pełnym zdrowiu (1 QALY). Progi te mogą być skorelowane z krotnością PKB per capita lub krotnością średniej pensji w danym kraju.⁶¹ Niemal zawsze towarzyszyło temu definiowanie w krajowych regulacjach sytuacji szczególnych, dla których przewidziano odrębne podejście.⁶² Większość państw przeprowadza ocenę ekonomiczną leków na potrzeby refundacji nie posiadając określonego progu opłacalności, dopuszczając technologie o niskiej efektywności kosztowej w przypadku udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkich i zagrażających życiu chorób.

60 <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064>

61 www.ispor.org/regional_chapters/Slovakia/documents/2012_hta-Slovakia-Tomek%20.pdf

62 S.D. Shillcutt i wsp., Cost-Effectiveness in Low- and Middle-Income Countries: A Review of the Debates Surrounding Decision Rules. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 903-917.

Warto zaznaczyć, iż postrzeganie granicy opłacalności leczenia różni się w zależności od grupy interesariuszy systemu ochrony zdrowia. Interesującej analizy różnic pomiędzy onkologami, płatnikami, pacjentami i reprezentantami populacji ogólnej w percepcji granicy opłacalności finansowania terapii onkologicznych dokonali w swoim kraju badacze hiszpańscy w 2014 r.

W opublikowanej na łamach Value in Health pracy oceniano m.in. minimalną poprawę czasu przeżycia chorych uzyskiwaną dzięki nowej terapii, która uzasadniałaby jej refundację, mając na względzie, że jest ona droższa o 50 000 € od aktualnie stosowanej terapii.⁶³ Odpowiedzi respondentów posłużyły do obliczenia kosztu uzyskania QALY, akceptowanego przez daną grupę respondentów. Wyniki analizy wykazały, że maksymalna, akceptowana przez onkologów kwota za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu była niemal dwukrotnie wyższa niż średnia wartość podawana przez urzędników płatnika (Tab. 1). Wskazane przez każdą z grup akceptowalne koszty uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu były wyższe niż progi opłacalności stosowane zazwyczaj przez europejskie agencje rządowe (30 000 – 50 000 € / QALY). Wnioski z tego badania jasno sugerują, iż granica opłacalności leczenia nie stanowi w całym społeczeństwie jednolitej wartości.

Tabela 1. Różnice w minimalnej poprawie czasu przeżycia oraz maksymalnej, akceptowanej kwocie za QALY w ocenie różnych grup interesariuszy systemu ochrony zdrowia

Grupa respondentów	Minimalna poprawa czasu przeżycia (mediana) uzasadniająca refundację droższego o 50 000 € leku (miesiące)	Akceptowalna kwota za przedłużenie życia chorego o 1 rok w pełnym zdrowiu (QALY)
Onkolodzy	5,66	106 000 €/QALY
Pacjenci	8,16	73 520 €/QALY
Populacja ogólna	9,08	66 074 €/QALY
Urzędnicy płatnika	10,44	57 471 €/QALY

Źródło: Linley i wsp., Societal views on NICE, CDF and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. Health Economics 2013.⁶⁴

Zgodnie z danymi Międzynarodowego Funduszu Walutowego wartość PKB per capita w Hiszpanii (33,8 tys. USD) jest wyższa od wartości tego wskaźnika w Polsce (25,2 tys. USD).⁶⁵

W Polsce, koszt uzyskania przez chorego dodatkowego roku życia jest tylko jednym z 13 kryteriów ustawowych w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych. Jego wysokość formalnie nie determinuje odmowy finansowania nowego leku. W praktyce dla wielu leków jednak stanowi on kluczową barierę dla uzyskania refundacji, niezależnie od tego czy stosowane są w chorobach rzadkich czy też chorobach występujących częściej.

5.2 Alternatywne metody oceny leków sierocych

Kilka państw, które rozwinęły nowoczesne systemy refundacyjne względem leków sierocych stosuje obecnie w miejsce standardowej oceny ekonomicznej lub jako dodatkową metodę oceny - wielokryterialną analizę decyzyjną (ang. *multi - criteria decision analysis*). W 2012 roku międzynarodowa grupa badaczy przy współpracy

63 T. Dilla, L. Lizán, S. Paz i wsp., Do new cancer drugs offer good value for money? The perspective of oncologists, payers, patients, and general population. Value in Health 17 (2014) A323 – A686.

64 W. Linley, D. Hughes, Societal views on NICE, CDF and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. Health Econ. 2013;22(8):948–964.

65 <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2015/02/weodata/index.aspx>

z holenderskim College voor Zorgverzekeringen (odpowiednik AOTMiT) zaproponowała decydentom i płatnikom publicznym w wielu krajach nowoczesne, kompleksowe podejście do oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz do ustalania ich cen w oparciu o tzw. analizę wielokryterialną.¹⁰

Zgodnie z propozycją, każde kryterium musi być mierzalne i posiadać indywidualną wagę punktową przypisaną przez decydenta, w zależności od priorytetów ustalanych w danym kraju. Wśród takich kryteriów znalazły się m.in: chorobowość, jakość przeprowadzonych badań naukowych, poziom niepewności w zakresie skuteczności, złożoność procesu produkcyjnego, możliwość monitorowania leku sierociego po jego zarejestrowaniu i objęciu refundacją (weryfikacji stosunku korzyści klinicznych do kosztów), wpływ na koszty pośrednie i społeczne związane z chorobą, dotkliwość choroby dla pacjenta, dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych, stopień wpływu ocenianego leku na przebieg choroby. Ocenie podlega również możliwość zastosowania leku sierociego w innych wskazaniach, co zostało uzasadnione wyższą stopą zwrotu dla producenta i tym samym oczekiwaną większą elastycznością cenową.

Wartość dodana ocenianego leku sierociego wyznaczana jest w oparciu o sumaryczną liczbę punktów uzyskanych dla wszystkich kryteriów (Tab. 2). Następnie decydent dokonuje alokacji zasobów na podstawie wyników rankingu ocenionych leków sierocych, aż do wyczerpania budżetu przeznaczanego na te leki. Autorzy zasugerowali jednocześnie, że lista kryteriów uwzględnionych w algorytmie może być rozszerzona przez decydenta o dodatkowe kryteria uznane w danym kraju za istotne.

Tabela 2. Analiza wielokryterialna wspierająca podejmowanie decyzji w zakresie finansowania leków stosowanych w chorobach rzadkich, opracowana przez międzynarodowy zespół badaczy.

Kryterium	Niska wartość dodana	Srednia wartość dodana	Wysoka wartość dodana
Chorobowość	1:2000 - 1:20 000	1:20.000 - 1:200 000	< 1:200 000
Jakość przeprowadzonych badań w celu zarejestrowania leku sierociego	Niska	Średnia	Wysoka
Poziom niepewności w zakresie skuteczności	Obiecujące wyniki ale nie opublikowano jeszcze finalnych danych z badania klinicznego	Opublikowano finalne wyniki badania klin. w którym lek oceniano za pomocą właściwie dobranych zastępczych punktów końcowych	Opublikowano finalne wyniki badania klin. w którym lek oceniano za pomocą klinicznie istotnych punktów końcowych
Złożoność procesu produkcyjnego	Niska	Umiarkowana	Wysoko złożone formy biologiczne i galeniczne
Monitorowanie leku sierociego po jego zarejestrowaniu (ocena dodatkowych korzyści/kosztów)	Wykazano niewielkie dodatkowe korzyści	Dodatkowe badania mające na celu znalezienie odpowiedzi na istotne pytania w toku	Dodatkowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku w toku
Konsekwencje ekonomiczne leku bez kosztów bezpośrednich	Wpływ na koszty społeczne i koszty pośrednie związane z chorobą		
Dotkliwość choroby	Obniżenie jakości życia	Śmiertelność/ ciężka niepełnosprawność w wieku dorosłym	Śmiertelność/ ciężka niepełnosprawność w okresie dziecięcym
Alternatywna opcja terapeutyczna	Dostępne są podobne opcje terapeutyczne	Dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne jednak oceniany lek oferuje istotną dodatkową korzyść	Nie istnieją żadne alternatywne opcje terapeutyczne
Poziom wpływu ocenianego leku na przebieg choroby	Słaby	Średni	Silny
Zastosowanie ocenianego leku w innych wskazaniach	Istnieją inne zarejestrowane wskazania dla ocenianego leku	Oceniany lek może być stosowany w innych wskazaniach ale nie są one zarejestrowane	Oceniany lek posiada zastosowanie w jednym wskazaniu w nielicznej grupie chorych

Źródło: Hughes-Wilson i wsp., 2012.

Inicjatywy opracowania profesjonalnej analizy wielokryterialnej, umożliwiającej decydentom transparentną i holistyczną ocenę wartości dodanej technologii medycznych podjęła się również międzynarodowa organizacja non-profit - EVIDEM Collaboration.⁶⁶ W 2015 roku opublikowano najnowszą wersję (v.3.0) algorytmu zaprojektowanego do celów kompleksowej oceny wartości dodanej technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich. Narzędzie to zostało zwalidowane i wdrożone w różnych środowiskach decyzyjnych w wielu krajach.^{67,68} EVIDEM v.3.0 koncentruje się wokół najważniejszych celów (6 domen), mających wpływ na podejmowanie decyzji w obszarze opieki zdrowotnej i w sposób holistyczny określa wartość nowej interwencji (Załącznik 1).

Osiągnięcie tych celów jest oceniane za pomocą weryfikowalnych kryteriów, z których każde posiada ustalone podstawy etyczne, w tym deontologiczne (imperatyw niesienia pomocy, dobroczynność, zasada nie szkodenia) i utylitarystyczne (maksymalizacja korzyści zdrowotnych w populacji). Uwzględniana jest również sprawiedliwość rozdzielcza zakładająca priorytetowe traktowanie najciężiej chorych.⁶⁹

Narzędzie EVIDEM zostało zaprojektowane tak aby wszystkie kryteria wносиły unikalny wkład do oceny wartości technologii sierocej. Przyjęto, że powinny one być kompletne, wdrażalne i pozbawione wzajemnych zależności. W ramach oceny ilościowej technologii, dla każdego kryterium przypisywana jest pewna wartość punktowa. W ramach oceny jakościowej narzędzie szacuje wpływ kryteriów trudnych do określenia ilościowego na wartość dodaną interwencji (Załącznik 1). Przykładowo, w domenie „Potrzeba dostępu chorych do ocenianej interwencji” ocenie podlegają:

- Dotkliwość choroby (ang. **disease severity**) - kryterium to odwołuje się do imperatywu etycznego nakazującego w pierwszej kolejności złagodzenie cierpienia najciężiej chorych - interwencje stosowane w tych przypadkach mają wyższą wartość niż te stosowane u chorych mniej obciążonych chorobą. Choroby rzadkie mogą mieć wielokierunkowy wpływ na zdrowie pacjenta i skutkować m.in. wysoką śmiertelnością, niepełnosprawnością, obniżoną jakością życia, skróconą długością życia. Z kolei wysoki stopień niepełnosprawności u dziecka implikuje istotne obniżenie jakości życia rodziców i innych opiekunów przez wiele lat. Z tego powodu uwzględnia się również wpływ na jakość życia opiekunów. Podobne podejście stosuje względem leków wykorzystywanych w chorobach ultrarzadkich brytyjski NICE.
- Liczebność populacji - kryterium to odwołuje się do złagodzenia cierpienia u jak największej liczby chorych.
- Niezaspokojone potrzeby medyczne (ang. **unmet needs**) - kryterium to odwołuje się do braku dostępnych opcji terapeutycznych lub istotnych ograniczeń wśród tych opcji, które istnieją (niska skuteczność, niska tolerancja, niewielki wpływ na poprawę jakości życia). Kryterium to ma kluczowe znaczenie w procesie oceny interwencji dedykowanych pacjentom z chorobami rzadkimi.⁴⁷

Jak podkreślają autorzy, kluczowymi wartościami, które stanowiły podstawę dla opracowania narzędzia EVIDEM były: sprawiedliwość, przejrzystość, pragmatyzm i podejmowanie decyzji przy udziale wszystkich stron zainteresowanych. Warto zaznaczyć, że przyjęte przez organizację EVIDEM podejście jest już obecnie stosowane w niektórych krajach (m.in. w Holandii, Szwecji i Norwegii, gdzie w ocenie wartości dodanej leków sierocych bardzo istotną rolę odgrywa wpływ finansowania nowego leku na koszty pośrednie i społeczne generowane przez chorobę.⁷⁰ Umożliwia to ocenę skutków decyzji refundacyjnych w znacznie szerszej

66 <https://www.evidem.org/the-evidem-collaboration/about-us/>

67 M.M. Goetghebeur, M. Wagner, H. Khoury i wsp., Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Mak.* 2012; 32(2):376–88.

68 MCDA for HTA in action: leveraging experience from Europe and Latin America. Panel presented at the Health Technology Assessment International (HTAi) 12th Annual Conference, 15–17 June 2015: Oslo; 2015.

69 M. Wagner, H. Khoury, J. Willet i wsp., Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies and Context-Specific Adaptation. *PharmacoEconomics*. Published on line: 07 Nov. 2015.

70 V. Paris, A. Belloni, Value in pharmaceutical pricing. Paris: OECD Publishing, 2013. OECD Health Working Paper No. 63. <http://>

perspektywie ekonomicznej.

W celu harmonizacji podejścia do oceny wartości dodanej leku sierociego w UE, własną propozycję ramowych kryteriów oceny przygotowała w 2013 roku grupa robocza działająca przy Komisji Europejskiej (Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products).⁷¹ Prosty w zastosowaniu algorytm, który opracowali przedstawiciele krajów członkowskich (Transparent Value Framework, TVF) opiera się przede wszystkim na kryteriach takich jak: dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych (w tym nielekowych), skuteczność porównawcza, wskaźnik odpowiedzi na leczenie, poprawa jakości życia, stopień niepewności wyników. Algorytm uwzględnia również aspekty społeczne. Instrument ten uzyskał akceptację nieformalnej grupy płatników europejskich (MEDEV).

Tabela 3. Algorytm oceny leku sierociego (Transparent Value Framework) opracowany przez grupę roboczą przy Komisji Europejskiej

Przejrzysta kompleksowa ocena wartości leku sierociego			
Kryterium	Niska wartość dodana	Średnia wartość dodana	Wysoka wartość dodana
Alternatywne opcje terapeutyczne	Dostępne	Dostępne ale nowy lek wnosi dodatkowe korzyści kliniczne	Brak
Skuteczność porównawcza względem obecnie stosowanego standardu postępowania (korzyść kliniczna netto)	Znikoma	Umiarkowana	Znacząca
Odsetek odpowiedzi na leczenie nowym lekiem	< 30%	30 - 60%	> 60%
Poziom dowodów naukowych	Dowody naukowe obiecujące ale nie udokumentowane wystarczająco	Dowody naukowe przekonujące	Dowody naukowe jednoznacznie wskazujące na skuteczność leku
Liczebność populacji docelowej	Kryteria do dyskusji w dalszym etapie prac grupy roboczej		
Dotkliwość choroby			

Źródło: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7631?locale=pl>.

Podsumowując alternatywne metodologie oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich należy zauważyć, że coraz częściej wykorzystywane są wskaźniki korygujące wartość QALY. Stanowi to przejaw poszukiwania rozwiązania pośredniego pomiędzy utylitarnym a egalitarnym podejściem do podziału środków w ochronie zdrowia. Wskazują na to wnioski z systematycznego przeglądu metod oceny leków sierocych stosowanych w Europie, opublikowanego w 2016 roku.⁴⁵ Możliwe rozwiązania postępowania z technologiami sierocymi nieefektywnymi kosztowo w standardowym HTA przedstawiono poniżej (Tab. 3).

[www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP\(2013\)4&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP(2013)4&docLanguage=En)

71 <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7631?locale=pl>

Tabela 4. Proponowane przez badaczy rozwiązania dopuszczające wyższy koszt uzyskania dodanego roku życia chorego na chorobę rzadką

Rozwiązanie		Opis
1	Wskaźniki korygujące QALY	Korygowanie wartości QALY o wskaźniki korygujące (m.in. chorobowość, dotkliwość choroby dla pacjenta), dzięki którym wartość finalna QALY zostaje podwyższona, zaś wartość ICER obniżona (wyższa efektywność kosztowa).
2	Kategoryzacja QALY	Przypisanie terapii pacjentów z chorobami rzadkimi priorytetu poprzez kategoryzację QALY.
3	Dywersyfikacja progów opłacalności	Określenie dodatkowych (wyższych) progów efektywności kosztowej dla technologii stosowanych w leczeniu chorób rzadkich i ultrarazadkich.
4	Specjalne zasady finansowania interwencji przekraczających próg opłacalności	Utworzenie wyodrębnionych budżetów dla technologii przekraczających próg efektywności kosztowej lub dodatkowe ścieżki finansowania przez płatnika.

Źródło: Zelei 2016.

Niektóre państwa w związku z częstym problemem niepewności wyników badań, przeprowadzanych na niewielkich grupach chorych, w ocenie leków sierocych wykorzystują dodatkowo tzw. kryteria Bradforda Hilla, specjalnie zmodyfikowane pod kątem wykorzystania ich w ewaluacji tej grupy leków. Obejmują one 9 warunków jakie musi spełniać rozpatrywana przesłanka, aby można ją było uznać za przyczynę danego efektu zdrowotnego (Tab. 4)

Tabela 5. Zmodyfikowane kryteria Bradforda Hilla stosowane w ocenie związków przyczynowo-skutkowych, wykorzystywane w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich

Nr	Kryterium	Opis
1	Siła związku	Poprawa stanu zdrowia chorego jest silnie związana z faktem przyjmowania leku.
2	Powtarzalność związku w różnych badaniach	Wykazano wielokrotnie poprawę stanu zdrowia chorych, która była związana z faktem przyjmowania leku, pomimo różnic w populacji, stopniu zaawansowania choroby i w zastosowanych schematach leczenia.
3	Swoistość związku	Korzyść terapeutyczna oferowana przez lek jest specyficzna dla danej choroby lub określonego patomechanizmu.
4	Następstwo czasowe	Poprawa stanu zdrowia chorego występuje po podaniu leku.
5	Obecność zależności „narażenie - odpowiedź biologiczna”	Optymalna poprawa stanu zdrowia chorych koresponduje z optymalną dawką leku.
6	Biologiczne prawdopodobieństwo związku	Mechanizm działania leku ma związek z patofizjologią choroby
7	Zgodność z dotychczasowym stanem wiedzy	Wnioski z obserwacji efektów zastosowania leku u chorych są spójne z ogólnie znanymi faktami nt. naturalnego przebiegu i biologii choroby.
8	Obecność dowodów eksperymentalnych	Dane pochodzące z badań eksperymentalnych potwierdzają korzyści terapeutyczne osiągane przez chorych dzięki zastosowaniu określonej terapii.
9	Obecność analogii z podobnymi związkami przyczynowymi	Leki o podobnym mechanizmie działania poprawiają stan zdrowia chorych na choroby o tym samym patomechanizmie.

Źródło: E. Winquist i wsp., An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases. Value in Health 2012.⁷²

72 E. Winquist, C. M. Bell, J.T.R. Clarke i wsp., An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare

W ocenie leków sierocych możliwe jest również wykorzystanie wskaźników obciążenia społeczeństwa daną chorobą. Literatura naukowa oraz Światowa Organizacja Zdrowia wymieniają między innymi:

- YLL (ang. *Years of Life Lost*) - utrata lat życia spowodowana chorobą, wyliczana jako iloczyn liczby zgonów i przeciętnego dalszego trwania życia dla wieku, w którym nastąpił zgon;
- YLD (ang. *Years Lived with Disability, Years Lost due to Disability*) - lata przeżyte w niepełnosprawności wyliczane jako iloczyn liczby przypadków choroby i średniego czasu jej trwania oraz wagi przypisanej chorobie w zależności od obciążenia chorego (0-pełne zdrowie, 1-zgon).^{73 74 75}

Również w polskich pracach naukowych odnaleźć można propozycje wyznaczania alternatywnych progów opłacalności, m.in. w oparciu o wyniki analizy ekonometrycznej.⁷⁶

Analizując nowoczesne podejścia do refundacji leków sierocych, nie można pominąć rosnącej roli instrumentów podziału ryzyka. W obliczu niewystarczającej liczby badań i wysokiego kosztu uzyskania dodanego roku życia chorego, jaki wiąże się ze stosowaniem tych leków, coraz częściej spotykanym rozwiązaniem jest zawieranie porozumień podziału ryzyka pomiędzy producentem a płatnikiem opartych o ocenę wyników leczenia. Rozwiązanie to polega na pokryciu przez producenta kosztów terapii pacjentów, u których nie była ona skuteczna. Wymaga ono jednak rozbudowania infrastruktury informatycznej oraz utworzenia rejestrów szczegółowo monitorujących efekty leczenia chorych. Pomimo wprowadzenia w Polsce w 2012 roku przepisów umożliwiających wdrażanie takich rozwiązań, do tej pory nie zostały one wykorzystane.

Diseases. Value in Health, Volume 15, Issue 6, September – October 2012, strony 982–986.

73 <http://www.who.int/whosis/whostat/2006YearsOfLifeLost.pdf>

74 http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/

75 GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. The Lancet on line. August 27, 2015.

76 W. Karpa, Alternatywna metoda kalkulacji prognozy efektywności kosztowej w analizie farmakoeconomicznej na przykładzie grupy chorób niedokrwienych serca. Metody ilościowe w badaniach ekonomicznych. Tom XV/4, 2014, str. 17 – 25.

6. NOWE ROZWIĄZANIA
SYSTEMOWE
W ZAKRESIE
FINANSOWANIA
LEKÓW SIEROCYCH W
EUROPIE I NA ŚWIECIE
NA PRZYKŁADZIE
WYBRANYCH PAŃSTW

Lek. med. Rafał Zyśk, MBA

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

6.1 Francja

W znowelizowanym francuskim systemie refundacyjnym wprowadzono klasyfikację wskaźników terapeutycznych (franc. *Index Thérapeutique Relatif*, ITR), różnicującą nowe produkty lecznicze względem refundowanych już opcji terapeutycznych pod kątem korzyści klinicznych dla pacjenta, dostępnych alternatyw leczniczych, szczególnych podgrup chorych, postaci farmaceutycznej i efektywności kosztowej.⁷⁷ Francuska agencja oceny technologii medycznych – Haute Autorité de Santé (HAS) nie stosuje żadnych specyficznych kryteriów ani wyłączeń względem produktów sierocych. Korzyści terapeutyczne uznaje się za udowodnione (oceny skuteczności nie przeprowadza się) jeśli całkowity wpływ na budżet płatnika nie przekracza 30 mln €. ⁷⁸ Dodatkowo, w przypadku leków sierocych Komisja Ekonomiczna (Comité Economique des Produits de Santé, CEPS) może zaakceptować roczny koszt terapii przekraczający 50 000 €, pod warunkiem, że:

- lek jest sprzedawany w podobnej cenie w innych krajach UE;
- producent zaakceptuje określony, roczny limit wydatków na refundację danego leku;
- producent zapewni dostęp do leku wszystkim chorym wymagającym leczenia (również po przekroczeniu ustalonego limitu na refundację).⁷⁹

We Francji często stosowanym rozwiązaniem są umowy zabezpieczające budżet płatnika publicznego. Najbardziej preferowane są te, bazujące na obniżeniu ceny leku po włączeniu do leczenia określonej wcześniej, granicznej liczby chorych. Niemal wszystkie innowacyjne leki obejmowane refundacją stają się częścią tego typu porozumień. Stosowane są również inne rodzaje porozumień pomiędzy płatnikiem a przemysłem m.in. oparte o średni dobowy koszt leczenia, uzyskane efekty terapii lub kombinacje powyższych.⁸⁰ Ponadto we Francji istnieją trzy ścieżki przyspieszające dostęp chorych do terapii innowacyjnych:

Tymczasowe zatwierdzenie leku do stosowania (franc. *Autorisation Temporaire d'Utilisation*, ATU) - umożliwiające zastosowanie go u chorych przed jego rejestracją. Ścieżka ta jest ograniczona do chorób rzadkich oraz zagrażających życiu, dla których nie istnieje alternatywa terapeutyczna. Lek powinien posiadać pozytywny stosunek korzyści klinicznych do ryzyka.⁸¹ Zgody na ATU wydaje Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. W 2014 r. 10 nowych leków sierocych było udostępnionych chorym dzięki temu mechanizmowi wczesnego dostępu.⁵⁶

1. Protokół tymczasowego leczenia - umożliwiający okresowe rozszerzenie zarejestrowanego już wskazania przed rejestracją nowego wskazania. Aby skorzystać z tej ścieżki wskazaniem musi być choroba rzadka lub przewlekła, lek musi być jedyną dostępną opcją terapeutyczną oraz musi być niezbędny dla zdrowia pacjenta.
2. Przyspieszona ocena leku – dotyczy wyłącznie leków uznanych za „a priori innovative” i umożliwia rozpoczęcie oceny przez HAS jeszcze przed rejestracją leku a w konsekwencji uzyskanie decyzji refundacyjnej w ciągu kilku tygodni po zarejestrowaniu leku. Aby lek został uznany za innowacyjny powinien stanowić nową metodę terapeutyczną (np. nowy mechanizm działania, nieleczone wcześniej grupy chorych, nowa postać farmaceutyczna lub droga podania), dla której brak jest alternatywy terapeutycznej oraz demonstrować

77 C. Remuzat, M. Toumi, B. Falissard, New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part

1- Overview of new drug regulations in France. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2013;1: 20891.

78 http://www.afar.asso.fr/index.php?option=com_view&Itemid=34&articleid=116&table=moy_dea_article_articles&task=view

79 Raport Komisji Europejskiej. Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products – state of play 2015.

80 A. Ferrario, P. Kanavos, Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMiNet, Brussels, Belgium 2013.

81 A. Natz A, M.G. Campion. Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare reform. *Farneconomia. Health economics and therapeutic pathways*. 2012; 13(2):47-58.

wysoką skuteczność i bezpieczeństwo.

W sierpniu 2016 r. Komisja Ekonomiczna (CEPS) otrzymała od rządu nowe wytyczne dotyczące negocjacji cen z przemysłem.⁸² W ocenie ekspertów spowodują one w najbliższej przyszłości:

- dalszą obniżkę cen leków refundowanych, poprzedzoną nową oceną przez HAS;
- usunięcie z listy refundacyjnej niektórych leków;
- ustabilizowanie systemu ubezpieczenia zdrowotnego z jednoczesną poprawą dostępu do innowacji;
- większe wykorzystanie rabatów produktowych udzielanych przez przemysł;
- wykorzystanie instrumentów dzielenia ryzyka opartych o ocenę efektów leczenia jedynie w przypadku leków sierocych;
- obniżenie wyceny aktualnie refundowanego schematu chemioterapii, jeśli podjęta zostanie decyzja o refundacji nowego leku, który powinien być do takiego schematu dołączany.

System francuski przewiduje dodatkowo specjalne zachęty dla producentów leków sierocych w postaci ulg podatkowych. Wysokość ulgi jest uzależniona od wielkości obrotu lekiem.

Część wysokokosztowych technologii medycznych jest we Francji finansowana w ramach szpitalnego systemu DRG (ang. Diagnosis - Related Groups, odpowiednik polskich Jednorodnych Grup Pacjentów). Ciałem odpowiedzialnym za rozwój systemu DRG jest Komisja ds. szpitalnictwa funkcjonująca w strukturze ministerstwa zdrowia. Decyduje ona m.in. o odrębnym finansowaniu niektórych wysokokosztowych technologii nie mieszczących się w ustalonych taryfach przewidzianych dla grup DRG (franc. liste en sus or hors T2A). Kryteria odrębnego finansowania takich technologii nie są jednak transparentne i w ocenie wielu ekspertów istotną rolę w procesie podejmowania decyzji w tym zakresie odgrywa lobbing i czynniki polityczne.⁸³

6.2 Wielka Brytania

Rozwiązania przyjęte w systemie brytyjskim różnią się w szczegółach w zależności od terytorium (Anglia, Walia, Szkocja, Irlandia). W Anglii w 2005 r. przeprowadzono na zlecenie NICE przegląd metod oceny technologii medycznych (HTA) dla tzw. leków ultrasierocych (stosowanych w chorobach ultrazadkich), w którym dostrzeżono, że istnieje kilka kryteriów uzasadniających stworzenie nowego systemu oceny tych leków.⁸⁴ W efekcie prac przeprowadzonych przez Advisory Group for National Specialised Services (AGNSS) opracowano nowy system oceny leków ultrasierocych, w ramach którego podniesiono znaczenie chorobowości, specyfiki danego stanu klinicznego i czasu trwania leczenia.

Obecnie na terytorium Anglii funkcjonuje, nadzorowana przez NICE odrębna procedura oceny leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach, przeprowadzana w ramach Highly Specialized Technologies Programme. Z programu tego skorzystać mogą wyłącznie leki stosowane w chorobach ultrazadkich (zgodnie z przyjętą przez NICE definicją - chorobowość nie większa niż 1000 przypadków na terytorium Anglii). Wyniki oceny leku przeprowadzonej w ramach programu stanowią jednocześnie rekomendacje NICE obowiązujące świadczeniodawców w ramach umów z płatnikiem publicznym (NHS England).⁸⁵ Podczas oceny leku dodatkową rolę odgrywają kryteria:

82 <http://mapbiopharma.com/blog/news/news-france/2016/guidance-letter-for-ceps-to-negotiate-drug-prices-with-manufacturers/>

83 J. Jørgensen, P. Kefalas, Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of Market Access & Health Policy* 2015, 3: 29321.

84 <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw.pdf>

85 <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance>

- » dotkliwość choroby ultrazadkiej (umieralność i niepełnosprawność chorych przy zastosowaniu aktualnie refundowanych standardów leczenia; wpływ na jakość życia opiekunów; dostępne opcje terapeutyczne);
- » korzyści kliniczne nowej technologii ultrasierocej (skuteczność i bezpieczeństwo, wielkość korzyści terapeutycznych oferowanych chorym i opiekunom - jeśli dotyczy);
- » koszt dla NHS i PSS (wpływ na budżet płatnika; wiarygodność danych ekonomicznych; instrumenty podziału ryzyka);
- » wartość dodana oferowana przez technologię ultrasierocą;
- » inne skutki finansowania ocenianej technologii (koszty lub oszczędności poza NHS i PSS);
- » wpływ na dostępność do świadczeń specjalistycznych (wymogi kadrowe i sprzętowe).

Ocena ekonomiczna jest również przeprowadzana dla leków stosowanych w chorobach ultrazadkich, (< 1000 chorych na terytorium Anglii) jednak na chwilę obecną dla tej grupy leków nie jest stosowany próg opłacalności. Niemniej jednak opublikowany w październiku 2016 roku projekt reformy systemu refundacji leków przewiduje wprowadzenie dla leków stosowanych w chorobach ultrazadkich drugiego, znacznie wyższego progu opłacalności. Reforma, która ma wejść w życie 1 kwietnia 2017 roku zakłada:

- » automatyczne finansowanie nowych terapii chorób ultrazadkich o potwierdzonej skuteczności jeśli nie przekraczają progu 100.000£/QALY (5-krotność standardowego progu opłacalności w Anglii);
- » ocenę nowych terapii chorób ultrazadkich o potwierdzonej skuteczności przekraczających 100.000£/QALY w ramach odrębnej ścieżki w NHS (ang. specialised commissioning prioritisation process).
- » szybką procedurę refundacyjną dla wszystkich obiecujących leków o wysokiej efektywności kosztowej (<10.000£/QALY).
- » obligatoryjne instrumenty dzielenia ryzyka dla leków generujących wpływ na budżet płatnika >20 mln £.⁸⁶

Autonomiczne rozwiązania systemowe funkcjonują na terytorium Szkocji. Tamtejszy rząd wprowadził w marcu 2013 r. odrębny budżet (Rare Conditions Medicines Fund) przeznaczony na finansowanie najbardziej innowacyjnych leków stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobami rzadkimi, które nie zostały zarekomendowane przez Scottish Medicines Consortium (SMC) do standardowej refundacji.

Wielkość budżetu została początkowo ustalona na 21 mln funtów brytyjskich, a nadzór nad nim objął płatnik publiczny - NHS National Services Scotland. Jego utworzenie możliwe było dzięki wykorzystaniu m.in. umów podziału ryzyka zawartych przez rząd z przemysłem farmaceutycznym. W latach 2013 - 2014 w ramach tego budżetu sfinansowano leczenie 200 chorych z wykorzystaniem 45 różnych leków sierocych. W 2014 roku podjęto decyzję o zwiększeniu budżetu do 40 mln funtów oraz rozszerzono jego przeznaczenie o leczenie chorych w terminalnych stadiach choroby, równocześnie zmieniając jego nazwę na New Medicines Fund.⁸⁷ Na lata 2016-2017 rząd Szkocji zaplanował zwiększenie nakładów na ten cel do 90 mln funtów.⁸⁸

Od maja 2014 r. producenci leków mogą wnioskować do SMC o zwołanie posiedzenia zespołu z udziałem zaangażowanych klinicystów i pacjentów (Patient and Clinician Engagement group; PACE). Umożliwiło to większy udział nielicznej grupy chorych na określoną chorobę rzadką oraz lekarzy ich prowadzących w procesie oceny leku. Głównym celem posiedzeń zespołu PACE jest uzyskanie informacji na temat rzeczywistych korzyści terapeutycznych w zakresie poprawy jakości życia chorych, co w analizach wnioskodawców nie zawsze jest czytelne. Podczas posiedzenia zespołu PACE wnioskodawca (producent leku) może przedstawić

⁸⁶ <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/consultation-on-changes-to-technology-appraisals-and-highly-specialised-technologies>.

⁸⁷ <http://news.scotland.gov.uk/News/-40m-for-new-medicines-10e4.aspx>

⁸⁸ <http://www.gov.scot/Publications/2015/12/9056/6>

oświadczenie, zawierające krótkie podsumowanie dodatkowych informacji dotyczących:

- niezaspokojonej potrzeby medycznej;
- dotkliwości stanu klinicznego w docelowej grupie chorych;
- wartości dodanej dla chorego, jego rodziny i opiekunów oferowanej przez lek;
- umiejscowienia w procesie terapeutycznym;
- podgrup chorych uzyskujących szczególnie wysokie korzyści terapeutyczne;
- nowej propozycji instrumentu podziału ryzyka podnoszącej efektywność kosztową.⁸⁹

Dane farmakoekonomiczne są również wymagane, jednak SMC podkreśla, że w procesie oceny technologii jest uwzględniana specyfika chorób ultraradkich. W przypadku braku możliwości przedstawienia analizy użyteczności kosztów dopuszczalne jest zastosowanie analizy efektywności kosztów (korzyści terapeutyczne, zamiast w QALY, wyrażone są w innych jednostkach naturalnych) lub analizy konsekwencji kosztów. Ich zastosowanie powinno być każdorazowo merytorycznie uzasadnione.

W toku oceny leków ultrasierocych SMC elastyczniej podchodzi do oceny ekonomicznej oraz w większym stopniu bierze pod uwagę charakter danego schorzenia, wpływ na aspekty pozamedyczne oraz korzyści społeczne z finansowania nowej technologii (Tab. 5). Wnioskodawcy mają możliwość konsultowania przygotowywanych analiz z SMC.

Tabela 6. Czynniki brane pod uwagę przez SMC, które wnioskodawca powinien uwzględnić we wniosku o finansowanie innowacyjnego leku ultrasierocego

Kryterium	Wytoczne dowodów naukowych
Specyfika wnioskowanego wskazania	• Opis objawów choroby i aktualne postępowanie terapeutyczne. • Ograniczenia aktualnego postępowania terapeutycznego. • Wpływ na jakość życia opiekunów.
Korzyści oferowane przez lek	• Podsumowanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku. • Istotność kliniczna oferowanych przez lek korzyści klin. • Dyskusja dot. zakresu korzyści w populacji chorych oraz kryteria kontynuacji leczenia.
Koszty dla płatnika publicznego i zakładu ubezpieczeń	• Podsumowanie wpływu netto i brutto na budżet płatnika w okresie 1 i 5 lat, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka i bez niego. • Ocena wpływu na budżety wszystkich innych płatników (oprócz publicznego) i organizacji. • Ocena niepewności związanych z powyższymi szacunkami.
Stosunek wartości terapeutycznej do ceny	• Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej w scenariuszu podstawowym. • Podsumowanie głównych źródeł niepewności dla wyników analizy ekonomicznej.
Wpływ technologii na aspekty pozamedyczne	• Wpływ technologii na przywrócenie chorym funkcjonowania w społeczeństwie, rodzinie i kontynuację edukacji/pracy. • Wpływ na jakość życia opiekunów. • Efektywność kosztowa z uwzględnieniem kosztów i korzyści społecznych. • Wpływ technologii na płatnika (dodatkowe stanowiska, konieczność szkoleń, rozbudowa infrastruktury itp.).

Źródło: SMC, www.ispor.org/regional_chapters/Slovakia/documents/2012_hta-Slovakia-Tomek%20.pdf

89 Scottish Medicines Consortium: Guidance to Manufacturers for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). Supplement on medicines for end of life and very rare conditions. November 2015. http://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_guidance_and_forms/Templates-Guidance-for-Submission/Templates-Guidance-for-Submission

Biorąc pod uwagę specyfikę chorób ultrarzadkich producenci mogą dołączyć do dokumentacji ekonomicznej analizę wrażliwości z uwzględnieniem szerszej perspektywy (niż tylko płatnika publicznego). Zalecane jest wówczas uwzględnienie wydatków własnych ponoszonych przez pacjenta oraz wpływu ocenianej technologii na zdolność do pracy i jakość życia opiekuna chorego.

W ocenie wielu ekspertów pomimo, że SMC nie przypisuje poszczególnym kryteriom wartości punktowych ani wag, podejście szkodliwe zbliżone jest do analizy wielokryterialnej znajdującej coraz częściej zastosowanie w ocenie technologii ultrasierocych.⁹⁰

Z kolei w Irlandii nie funkcjonują żadne specjalne rozwiązania dedykowane finansowaniu leków sierocych. Mimo to, znaczenie tej grupy leków jest dostrzegane przez decydentów. Minister zdrowia przeznacza dodatkowe środki publiczne na niekomercyjne badania nad lekami stosowanymi w leczeniu chorób rzadkich. W latach 2010 - 2015 przeznaczono na ten cel 6,9 mln €. ⁵⁶

6.3 Niemcy

Kluczową ustawą regulującą kwestie refundacji produktów leczniczych w Niemczech jest Arzneimittelmarkt - Neuordnungsgesetz (AMNOG) z 22 grudnia 2010 roku. AMNOG nakłada na podmioty odpowiedzialne obowiązek poddawania innowacyjnych produktów leczniczych tzw. wczesnej ocenie dodanej korzyści terapeutycznej, którą przeprowadza Wspólny Komitet Federalny (Gemeinsamer Bundesausschuss; G-BA) po wprowadzeniu produktu na rynek.

W przypadku leków sierocych, dla których roczna wartość sprzedaży jest niższa niż 50 mln € obowiązuje przepis zwalniający z oceny korzyści terapeutycznych i od chwili dopuszczenia do obrotu producent może ubiegać się o negocjacje cenowe. Jeśli wartość obrotu przekracza 50 mln € wówczas podmiot odpowiedzialny musi wykazać dodatkową korzyść terapeutyczną.^{91, 92} W zależności od wielkości dodanej korzyści terapeutycznej G-BA ustala poziom refundacji leku. W przypadku jej braku cena zostaje ustalona na poziomie kosztów terapii technologii referencyjną.

Leki, w stosunku do których zakłada się, że roczna wartość sprzedaży nie przekroczy 1 mln € nie podlegają ani ocenie ani negocjacjom. Ich ceny mogą być ustalane dowolnie. Jednak nawet w przypadku leków poddawanych ocenie analiza użyteczności kosztów ani analiza efektywności kosztów nie odgrywają istotnej roli.

Zgodnie z niemieckimi wytycznymi oceny technologii medycznych w przypadku leków sierocych akceptowana jest niższa istotność statystyczna (np. $p = 0,1$) wyników badań oraz zastępcze punkty końcowe.^{93, 94}

Umowy podziału ryzyka bazujące na ocenie skuteczności leczenia na szczeblu krajowym nie są stosowane.

90 A. Walker, Challenges in using MCDA for reimbursement decisions on new medicines? Value in health 19 (2016) 123 – 124.

91 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Chapter 5: Benefit assessment of pharmaceuticals according to s. 35a SGB V G.B. (G-BA). 2011.

92 https://www.gkv-spitzenverband.de/english/statutory_health_insurance/amnog___evaluation_of_new_pharmaceutical/amnog___evaluation_of_new_pharmaceutical_1.jsp#lightbox

93 D. Tordrup, V. Tzouma, P. Kanavos, Orphan drug considerations in health technology assessment in eight european countries. Rare diseases and orphan drugs. An International Journal of Public Health. July 2014, Volume 1, Number 3.

94 IQWiG, General Methods - version 4.0 of 23.09.2011: IQWiG; 2011.

Jednak niektóre kasy chorych zawierają takie porozumienia z przemysłem na szczeblu regionalnym.⁹⁵

Niektóre terapie, wymagające hospitalizacji pacjenta, mogą być rozliczane w ramach systemu jednorodnych grup pacjentów (DRG). Systemem wycen świadczeń obowiązujących dla szpitali zarządza w Niemczech odrębny urząd - Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK).⁹⁶ W przypadku wysokich kosztów terapii przekraczających wyceny określone dla DRG, w Niemczech funkcjonują dodatkowo dwa mechanizmy umożliwiające sfinansowanie terapii szpitalnej:

1. NUB (niem. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) - mechanizm umożliwiający finansowanie przez pierwsze dwa lata obecności na rynku nowej technologii (do czasu zaktualizowania taryf DRG).
2. ZE (niem. Zusatzentgeltes) – ustalona stała taryfa uzupełniająca DRG (bez ograniczenia czasowego) - stosowana wyłącznie do finansowania terapii dla niewielkich grup chorych w kilku specjalistycznych ośrodkach.⁹⁷

6.4 Włochy

We Włoszech wszystkie nowe produkty lecznicze (w tym sieroce i przeciwnowotworowe) są przedmiotem umów podziału ryzyka, które negocjowane są bezpośrednio przez urząd Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Według danych publikowanych przez AIFA, od 2010 r. do lutego 2016 roku wydatki płatnika publicznego na sieroce produkty lecznicze we Włoszech wzrosły ponad dwukrotnie i przekroczyły 1,2 mld € (ok. 6,8% całkowitych wydatków płatnika na leki).⁹⁸

Wprowadzone w 2014 r. prawo (Legge di Stabilità 2014) umożliwia podmiotom odpowiedzialnym, które zarejestrowały we Włoszech lek sierocy (wykaz AIFA) skorzystanie ze specjalnego mechanizmu ochrony ekonomicznej. W sytuacji kiedy roczny budżet płatnika zaplanowany na refundację leków zostanie przekroczony, podmioty te nie biorą udziału w zwrocie kwoty przekroczenia.⁵⁶

Włoskie przepisy umożliwiają także szybsze procedowanie dla leków sierocych w procedurze refundacyjnej. Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia Nr 69/2013 wnioski o refundację leku sierociego może zostać złożony natychmiast po uzyskaniu pozytywnej opinii przez CHMP w EMA (nie czekając na publikację przez Komisję Europejską). Rozporządzenie skróciło dla leków sierocych maksymalny czas trwania procedury refundacyjnej do 100 dni.

Dostęp osób z chorobami rzadkimi do niezarejestrowanych jeszcze leków gwarantowany jest w ramach różnych programów *compassionate use*.

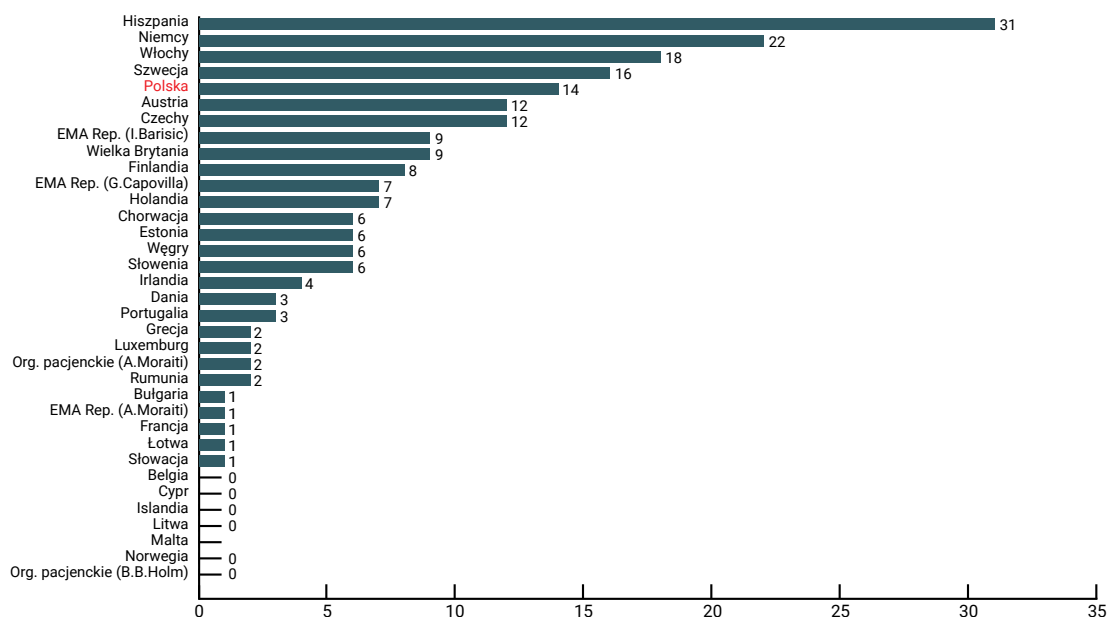
⁹⁵ A. Ferrario, P. Kanavos, Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. LSE Research Online, 2013.

⁹⁶ <http://www.g-drug.de/cms/>

⁹⁷ http://www.g-drug.de/cms/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB

⁹⁸ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/giornata-delle-malattie-rare-il-ruolo-dei-pazienti-l%E2%80%99impegno-di-aifa>

Rysunek 6. Udział Włoch na tle innych państw UE w ocenie leków sierocych



Źródło: AIFA 2016, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2016-05->

Ważną regulacją w zakresie poprawy dostępu do leków sierocych jest art. 48 ustawy 326/2003 dotyczący wyodrębnionego funduszu na ich refundację. Fundusz ten finansowany jest z 5% całkowitych wydatków producentów leków przeznaczonych na konferencje i reklamę.⁷⁵ Warto podkreślić, że połowa tego budżetu zarezerwowana jest na pokrycie kosztów leków niedostępnych w obrocie, pod warunkiem wykazania korzyści klinicznej u chorych na chorobę rzadką, dla których nie istnieje inna opcja terapeutyczna. O finansowanie leczenia w ramach tego funduszu wnioskuje szpital, w którym leczony jest chory. Zgoda na finansowanie udzielana jest przez AIFA. W 2013 r. fundusz ten dysponował budżetem w wysokości 17 mln €.⁵⁶

6.5 Hiszpania

W Hiszpanii gdzie finansowanie terapii wysokokosztowych (w tym leków sierocych) za pomocą dodatkowych rozwiązań refundacyjnych zdarza się bardzo rzadko, większe szanse na jego uzyskanie mają terapie generujące niewielki wpływ na budżet płatnika (wąska docelowa grupa chorych).

Podejmowanie decyzji o finansowaniu innowacyjnych produktów leczniczych jest w znacznym stopniu zdecentralizowane. Cena maksymalna produktu refundowanego jest negocjowana na poziomie krajowym, jednak ostateczna decyzja o finansowaniu terapii i finalnej cenie zapadają na poziomie regionalnym (17 autonomicznych wspólnot).⁹⁹

Część leków pomimo centralnego ustalenia ceny maksymalnej nie jest dostępna w niektórych prowincjach. Komisje negocjujące ceny leków biorą pod uwagę koszt dostępnej na krajowym rynku alternatywnej terapii oraz ceny negocjowanego leku obowiązujące w innych krajach UE.¹⁰⁰ Najważniejszą referencją stanowią ceny

99 F. Ferre, A.G. de Belvis, L. Valerio i wsp., Italy: Health system review. Health Syst Transit. 2014; 16 (4): 1–168.

100 P. Ferre, Pharmaceutical pricing and reimbursement in Spain. Konferencja PPRI. Wiedeń, 28 września 2011. http://whocc.goeg.at/Downloads/Conference2011/PraesentationenPPRIKonferenz/Day2_morning_Sitzungssaal_0945_Ferre.pdf

z Francji, Włoch i Portugalii. Komisje regionalne standardowo starają się obniżyć cenę nowego leku poniżej ustalonej centralnie ceny maksymalnej.¹⁰¹

Należy zaznaczyć, że pomimo obowiązkowego przedkładania przez producenta analiz ekonomicznych wraz z wnioskiem refundacyjnym, ich wpływ na finalną decyzję jest ograniczony. Surowe ograniczenia budżetowe powodują ostrożne podejście płatnika do terapii wysokokosztowych. Całkowity wpływ na budżet stanowi najczęściej kluczowy czynnik w procesie negocjacji.^{102, 103}

Regionalni decydenci podejmują ostateczne decyzje odnośnie zagwarantowania dostępu chorych do nowych terapii jednak metodyka przeprowadzanej przez nich oceny leku oraz możliwości finansowe istotnie różnią się pomiędzy regionami. Kilka prowincji (Katalonia, Madryt, Andaluzja i Kraj Basków) przeprowadza własną zaawansowaną ocenę nowych technologii lekowych (po wcześniejszej ocenie na poziomie krajowym), co powoduje dodatkowe opóźnienia w rzeczywistym dostępie chorych do tych leków.⁷⁸

Hiszpańska Agencja Leków (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) podjęła działania mające na celu redukcję obciążeń administracyjnych dotyczących wszystkich stron (przemysł, świadczeniodawcy, pacjenci) zainteresowanych dostępem do leków sierocych. Agencja umożliwia również przedsiębiorcom skorzystanie ze specjalnej konsultacji naukowej w przypadku rozwijania nowych leków sierocych.

Na potrzeby poprawy dostępu chorych na choroby rzadkie do nowoczesnych terapii rząd Hiszpanii przeznacza dodatkowe środki na badania i rozwój sierocych produktów leczniczych. Badania te prowadzone są przez Instytut Zdrowia im. Carlosa III w Madrycie. W 2014 r. ze środków tych sfinansowano projekty badawcze, niezależne projekty kliniczne, platformę badań klinicznych oraz dofinansowano centrum badań biomedycznych nad chorobami rzadkimi na łączną kwotę ponad 16 mln €).⁵⁶

6.6 Portugalia

W Portugalii funkcjonuje specjalna procedura wydawania pozwoleń na zastosowanie określonych leków sierocych. Jeśli lek taki nie jest wprowadzony do obrotu krajowego, ośrodek kliniczny prowadzący leczenie chorego może wystąpić z wnioskiem o udzielenie specjalnej zgody na jego zastosowanie do Portugalskiej Agencji Leków (Infarmed). Jeśli zaś lek sierocy jest dopuszczony do obrotu wówczas może on być dostarczony bezpośrednio przez producenta.⁵⁶ W procesie podejmowania decyzji brana pod uwagę jest efektywność kosztowa leku sierocego, jakkolwiek nie określono żadnego formalnego progu opłacalności.¹⁰⁴ Jednak w ostatnim czasie znaczenia nabiera kompleksowa ocena wartości dodanej leku sierocego za pomocą specjalnego narzędzia wspierającego podejmowanie decyzji (analiza wielokryterialna, Transparent Value Framework).^{105, 106}

101 J. Jørgensen i wsp., Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of Market Access & Health Policy*. Vol.3 2015.

102 Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/>

103 Ministry of health, social services and equality. <http://www.msssi.gob.es/>

104 T. Gammie i wsp., Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS ONE* 10 (10): e0140002.

105 http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/SINATS/FdD/GT7/Tab1/SINATS_MedicamentosOrfaos_20150408.pdf

106 <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7631?locale=pl>

Dostęp chorych do większości leków sierocych w Portugalii jest zagwarantowany w ramach świadczeń szpitalnych bez żadnej dopłaty pacjenta. Od 2013 r. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (INSA) funkcjonujący w strukturze ministerstwa zdrowia powołał ośrodki referencyjne prowadzące leczenie chorych z rzadkimi chorobami spichrzeniowymi (metabolicznymi), jako część europejskiej sieci ośrodków klinicznych leczących choroby rzadkie. Od tego czasu działa też zespół koordynujący, odpowiedzialny za monitorowanie dostępu do określonych leków sierocych. W Portugalii wprowadzono również specjalną kartę identyfikującą chorego z chorobą rzadką (port. **cartão para a pessoa com doença rara**), która ułatwiła pacjentom dostęp do badań klinicznych oraz usprawniła informowanie lekarzy o możliwym dostępie do leków sierocych, które mogą być zastosowane u określonego pacjenta, również w sytuacjach ratunkowych.⁵⁶

6.7 Węgry

Większość leków sierocych była dotychczas udostępniana chorym na Węgrzech głównie w ramach procedury **compassionate use**. W 2013 r. rozpoczęto pilotaż nowego programu dostępu do leków sierocych, w który zainwestowano znaczące środki finansowe. Obecnie trwają prace nad stworzeniem optymalnego mechanizmu finansowania tej grupy leków przez płatnika publicznego (Országos Egészségbiztosítási Pénztár, OEP).^{107,108}

Równolegle Narodowy Instytut Rozwoju Jakości i Organizacji w Ochronie Zdrowia i Farmacji (GYEMSZI) pracuje nad wprowadzeniem redukcji lub zwolnienia z opłat ponoszonych przez przemysł za konsultację naukową, dotyczącą leku sierociego.⁵⁶

6.8 Szwecja

W Szwecji nie obowiązują odrębne kryteria oceny leków sierocych, jednak ocena efektywności kosztowej jest w ich przypadku bardziej elastyczna.⁶⁹ Jako narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji wykorzystywana jest także analiza wielokryterialna.⁷² Rządowa agencja oceniająca technologie medyczne - Tandvårdsöch Läkemedelsförmånsverket (TLV) rekomenduje refundację leku w oparciu o 3 kluczowe kryteria:

1. efektywność kosztową,
2. zasadę równości społecznej (human value principle - all human beings are of equal value),
3. zasadę solidarności społecznej (resources should be first utilised where the need is greatest).

Efektywność kosztowa jest oceniana w oparciu o cenę zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny we wniosku. Decyzja refundacyjna może być wydana bezwarunkowo lub uzależniona od dostarczenia dodatkowych dowodów naukowych potwierdzających korzyści terapeutyczne. W przypadku leków sierocych stosuje się

107 M. Szegedi, Financing of medicines for treatment of rare diseases of the nervous system. Orphan drugs in rare neurological diseases. Idegyogy Sz. 2016 Styczeń. 30; 69 (1-2):37-45.

108 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe : Part V - Activities in EU Member States and other European countries in the field of rare diseases. EUCERD 2014.

te same kryteria co względem pozostałych. Jednocześnie analiza decyzji wydanych przez TLV wskazuje na pozytywną korelację pomiędzy dotkliwością choroby a skłonnością to akceptowania wyższych kosztów terapii. Średni koszt uzyskania dodatkowego QALY (wśród ocenianych przez TLV technologii) oszacowano na 35 000 € podczas gdy dla technologii stosowanych w leczeniu najcięższych schorzeń akceptowano nawet 100 000 €/QALY.¹⁰⁹ Oznacza to, iż nie chorobowość jest dla TLV kluczowym kryterium determinującym akceptację wyższych kosztów terapii, ale dotkliwość stanu klinicznego dla chorego. W praktyce przekłada się to na akceptowanie przez TLV wyższych kosztów leczenia pacjentów z ciężkimi chorobami rzadkimi.

W zakresie finansowania terapii szpitalnych kluczową rolę odgrywają w Szwecji samorządy. Są one autonomiczne w zakresie podejmowania decyzji odnośnie finansowania leków nierekomendowanych przez TLV. W strukturze Szwedzkiego Związku Władz Lokalnych i Regionów (Sveriges Kommuner og Landsting, SKL) funkcjonuje specjalna komisja ds. nowych terapii lekowych (Nya Läkemedelsterapier, NLT), która ocenia nowe technologie i opracowuje rekomendacje dla leków nierekomendowanych przez TLV. Rekomendacje te mogą nie są dla samorządów obligatoryjne.⁶⁹

W dostępie do wysokokosztowych terapii istotną rolę odgrywają w Szwecji instrumenty podziału ryzyka. Większość decyzji refundacyjnych jest warunkowa z wymogiem dostarczenia dodatkowych dowodów naukowych po określonym czasie trwania refundacji. W zawieranych instrumentach podziału ryzyka TLV koncentruje się przede wszystkim na poprawie efektywności kosztowej, pozyskaniu danych rzeczywistych (ang. **real-life data**) oraz kontroli stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. **compliance**). Niektóre porozumienia mogą odnosić się również do weryfikacji długoterminowego wpływu na chorobowość lub umieralność. Na poziomie regionalnym, coraz częściej zawierane są umowy podziału ryzyka uzależniające finansowanie od skuteczności leczenia (ang. **pay for-performance schemes**).

Do leków sierocych niedostępnych na krajowym rynku lub pozostających w fazie prób klinicznych chorzy mogą uzyskać dostęp poprzez indywidualny import docelowy (ang. **named patient use**) lub programy **compassionate use**.

W zakresie zachęt dla ośrodków akademickich i przemysłu, rozwijających nowe leki sieroce, w Szwecji stosowane są zwolnienia z opłat za rejestrację badania klinicznego oraz konsultację naukową w Agencji Produktów Leczniczych (Läkemedelsverket).⁵⁶

6.9 Australia

W Australii nieefektywne kosztowo leki stosowane w chorobach rzadkich mogą być finansowane ze środków publicznych w ramach specjalnego programu (Life Saving Drugs Program, LSDP), posiadającego wyodrębniony budżet. Wytyczne australijskiej agencji HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) stanowią, że: *„PBAC jest świadomy i wykazuje zrozumienie dla trudności stojących przed producentami leków sierocych.¹¹⁰ PBAC nie określa minimalnego standardu, rodzaju oraz poziomu dowodów naukowych, które muszą być przedłożone przez wnioskodawcę w procesie ubiegania się o refundację. Jednak odstąpienie od oceny efektywności kosztowej byłoby niezgodne z prawem.”¹¹¹*

Względem leków sierocych może być dodatkowo stosowana zasada „**rule of rescue**”, pod warunkiem, że

109 K. Hugosson, A. Engstrom, Threshold value for a QALY-correlation with disease severity and decision uncertainty. Value Health. 2008; 11(3): A49.

110 <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lstdp-criteria>

111 <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/printable-files/pbacg-book.pdf>

technologia spełnia cztery poniższe kryteria:

- nie jest dostępna w Australii alternatywna lekowa ani nielekowa opcja terapeutyczna;
- stan kliniczny chorych jest ciężki, postępujący i może skutkować przedwczesnym zgonem;
- stan kliniczny, w którym nowy lek ma zastosowanie dotyczy bardzo niewielkiej liczby chorych;
- oceniany lek sierocy uznany został za leczenie ratunkowe chorych we wnioskowanym stanie klinicznym i oferuje istotną poprawę stanu klinicznego chorych.

6.10 Kanada

W Kanadzie względem leków ultrasierocych stosowane są standardowe wnioski refundacyjne natomiast ocena ekonomiczna przeprowadzana jest tak jak dla pozostałych leków.

Odrębne zasady refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich obowiązują jedynie w autonomicznej prowincji Ontario. Leki te poddawane są odrębnej procedurze oceny przeprowadzanej przez Drugs for Rare Diseases Working Group.¹¹² W prowincji Ontario procedura oceny podzielona jest na siedem etapów.

Etap 1. Ocena chorobowości wskazania określonego we wniosku refundacyjnym - spełnienie kryteriów choroby rzadkiej (<1/150 000 żywych urodzeń/rok) oraz brak dla wnioskowanego leku randomizowanych badań z grupą kontrolną, wykrywających klinicznie istotne korzyści terapeutyczne dla chorych.

Etap 2. Ocena naturalnego przebiegu choroby.

Etap 3. Ocena potencjalnej skuteczności leku w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe. Etap ten obejmuje ocenę bezpośrednich danych z badań klinicznych oraz dowodów pośrednich (np. z innych stanów chorobowych). W sytuacji gdy dostępne są jedynie nieliczne lub wątpliwe dane kliniczne, wykorzystywane są jako narzędzie pomocnicze kryteria Bradforda Hilla dla przyczynowości, przystosowane do oceny leku.

Etap 4. Ocena kosztów i wpływu na budżet płatnika. Analizy efektywności kosztów nie są przeprowadzane. Efektywność kosztowa nie jest czynnikiem decydującym w ocenie leku w ramach tej procedury. Jednakże, przystępność ceny produktu jest brana pod uwagę przy formułowaniu finalnej decyzji.

Krok 5. Określenie, czy potrzebne jest dodatkowe badanie kliniczne lub monitorowanie „real life data” w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Krok 6. Przegląd oceny leku z ekspertami klinicznymi i zainteresowanymi stronami.

Krok 7. Ponowna ocena leku po uzyskaniu nowych informacji klinicznych lub ekonomicznych.

Ocena ekonomiczna leków spełniających kryterium leku stosowanego w chorobie rzadkiej nie jest przeprowadzana. Pozostałe leki uznaje się za efektywne, jeśli koszt uzyskania QALY nie przekracza 40 000 - 60 000 dolarów kanadyjskich.

112 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301512016221>

6.11 Inne państwa

W Łotwie nie wprowadzono żadnych odrębnych regulacji prawnych dotyczących finansowania leków sierocych. Załączanie analiz ekonomicznych do wniosków refundacyjnych na potrzeby HTA jest obowiązkowe również dla leków z tej grupy. Istnieją trzy mechanizmy, w ramach których leki sieroce mogą zostać udostępnione choremu: krajowy wykaz leków refundowanych, system zgód indywidualnych płatnika (obowiązuje roczny limit w wysokości 14 229 € na pacjenta) oraz odrębnie finansowany z budżetu państwa program „Farmakoterapia dzieci z chorobami rzadkimi”. Sieroce leki onkologiczne i hematologiczne stanowią około 53% całkowitych wydatków publicznych na leki sieroce w Łotwie. Kolejne pozycje zajmują leki na choroby metaboliczne i endokrynologiczne (31%) oraz leki stosowane w chorobach układu krążenia (15%).¹¹³

Również w Serbii nie obowiązują żadne regulacje prawne dotyczące odrębnego finansowania leków sierocych, a producent jest zobligowany do przedłożenia analiz ekonomicznych w procesie refundacyjnym. Natomiast w Bułgarii w miejsce oceny efektywności kosztowej leków sierocych stosowany jest system ustalania ceny na poziomie najniższej ceny spośród cen referencyjnych w krajach europejskich.³⁸ W Chorwacji najbardziej kosztowne leki (w tym stosowane w chorobach rzadkich) finansowane są w ramach specjalnego, wyodrębnionego funduszu.⁵⁶ W sąsiedniej Słowenii rząd wprowadził specjalne przepisy dotyczące ustalania cen dla leków skierowanych do bardzo wąskich grup chorych, uwzględniające niezaspokojone potrzeby medyczne. W ramach zachęt dla przemysłu rozwijającego nowe technologie dedykowane leczeniu chorób rzadkich Słowenia stosuje 50% - ową zniżkę na opłaty ponoszone przez przemysł za rejestrację badania klinicznego, konsultację naukową oraz programy compassionate use. Innowacyjne podejście do finansowania leków sierocych stosuje od 2015 r. rząd Belgii w porozumieniu z rządem Holandii. W ramach umowy dwustronnej przeprowadzana jest wspólna ocena wartości dodanej leków sierocych z wykorzystaniem analizy wielokryterialnej oraz wspólne negocjacje cen z firmami farmaceutycznymi. Do wspomnianego porozumienia państw dołączył niedawno również Luksemburg, a zainteresowanie współpracą zadeklarowali ministrowie zdrowia kilku innych państw członkowskich UE. Ponadto w Belgii i Holandii funkcjonują zwolnienia z różnych opłat administracyjnych w przypadku leków sierocych oraz mechanizmy wczesnego dostępu do tej grupy leków. W Holandii ze zwolnienia z opłaty rejestracyjnej może skorzystać lek, który jest już zarejestrowany w przynajmniej jednym państwie członkowskim UE i dotyczy wskazania o chorobowości < 1/150 000 osób. Dodatkowo Holandia stosuje ulgi podatkowe dla nowych firm, które opracowują technologie medyczne dedykowane leczeniu chorób rzadkich.^{56,114}

Możliwość wczesnego dostępu do niezarejestrowanych jeszcze leków sierocych poprzez programy compassionate use oferuje też Dania. Leki ze statusem leku sierociego są dostępne dla pacjentów jedynie w szpitalach. Dania oferuje producentom pełne zwolnienie z opłaty rocznej jeśli produkt leczniczy posiada bardzo mały udział w rynku.⁵⁶

Słowacja na potrzeby procedur refundacyjnych dotyczących leków sierocych stosuje bardziej restrykcyjne kryteria dotyczące chorobowości. Leki stosowane we wskazaniach rzadkich (chorobowość ≤ 1/100 000 osób) nie są oceniane pod kątem efektywności kosztowej (próg opłacalności nie jest względem nich stosowany). Mimo to instrumenty podziału ryzyka mają w tej grupie leków częste zastosowanie.¹¹⁵

W Republice Czeskiej za ocenę efektywności kosztowej leków oraz ustalanie ich cen maksymalnych odpowiedzialny jest Państwowy Instytut Kontroli Leków (Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv, SÚKL). W przypadku leków, które zostaną zakwalifikowane do kategorii „wysoce innowacyjne produkty lecznicze” (vysoce inovativní

113 K. Logviss, D. Krievins, S. Purvina, Impact of orphan drugs on Latvian budget. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:59.

114 S. Henrard, Negotiating prices of drugs for rare diseases. *Bulletin of the World Health Organization*. Article ID: BLT.15.163519. Opublikowano online: 31 sierpnia 2016.

115 Z. Kalo i wsp., HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries. *Health Economics*. Vol. 25. Luty 2016.

léčivý přípravek, VILP) efektywność kosztowa nie musi być wykazana i leki te mogą być warunkowo refundowane. W procesie ustalania ceny leku przez SÚKL kluczową rolę odgrywają ceny referencyjne (średnia cen z 3 krajów UE określonych ustawą). Zgodnie z definicją ustawową do kategorii VILP może zostać zakwalifikowany lek oferujący istotną poprawę w leczeniu pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej choroby, względem aktualnego standardu postępowania. W praktyce do tej kategorii kwalifikowane są często nowe leki sieroce.¹¹⁶

6.12 Porównanie rozwiązań systemowych w zakresie podejścia do leków sierocych w wybranych krajach

W załączniku 2 raportu przedstawiono porównanie procedur refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz szczegóły procesu oceny tych leków w państwach, dla których wyszukano w toku przeprowadzonego przeglądu szczegółowe informacje nt. regulacji prawnych (Anglia, Szkocja, Niemcy, Francja, Kanada, Australia). Państwa, dla których odnaleziono jedynie lakoniczne treści dotyczące uregulowań oceny i finansowania terapii chorób rzadkich opisano odrębnie.

¹¹⁶ <http://www.sukl.cz/sukl/prezentace-k-seminari-10-sekce-cenove-a-uhradove-regulace>
<http://zakony.centrum.cz/zakon-o-verejnem-zdravotnim-pojisteni/cast-6?full=1>

7. PODOBIENSTWA I RÓŻNICE POMIĘDZY RZADKIMI CHOROBYMI I RZADKIMI NOWOTWORAMI WG EURORDIS

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA*Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH; Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego*

Na tle wielopłaszczyznowej problematyki oceny i finansowania leków sierocych należy wyodrębnić zagadnienie dostępu do optymalnego finansowania sierocych leków przeciwnowotworowych, stosowanych w onkologii i hematologii. Zagadnienie to często idzie w parze z problemem optymalnego finansowania nowych leków mających zastosowanie w końcowym okresie życia chorego z zaawansowaną chorobą nowotworową (ang. end of life treatment). Część nowoczesnych, wysokokosztowych technologii medycznych, wskazanych do leczenia chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, pomimo innowacyjnych mechanizmów działania, ukierunkowanych molekularnie, oferuje niewielką poprawę przeżycia chorych. Skutkuje to najczęściej brakiem efektywności kosztowej w rozumieniu klasycznego HTA. To właśnie ten obszar medycyny skupia na sobie uwagę wielu płatników i polityków, gdyż coraz wyższy odsetek leków sierocych stanowią właśnie te rejestrowane do leczenia schorzeń hematologicznych i onkologicznych. Stosowanie jednego, sztywnego progu opłacalności opartego o koszt uzyskania QALY względem technologii medycznych stosowanych w końcowym okresie życia chorego, posiada w świetle aktualnej wiedzy naukowej, istotne ograniczenia.¹¹⁷ Porównanie technologii medycznych, w którym zastosowano analizę efektywności kosztowej, a efekty zdrowotne wyrażono za pomocą QALY, może prowadzić do niepoprawnych wniosków i wyborów, niezgodnych z preferencjami większości społeczeństwa. W obliczu wniosków płynących z badań nad preferencjami społeczeństwa, przeprowadzonych w różnych krajach, niektóre państwa stworzyły specjalne mechanizmy finansowania skutecznych, ale nieefektywnych kosztowo, drogich leków przeciwnowotworowych. Przykładem takiego rozwiązania jest funkcjonujący w Anglii specjalny fundusz leków przeciwnowotworowych (Cancer Drugs Fund, CDF). Rozwiązanie to opiera się na udzielaniu zgód indywidualnych przez płatnika publicznego na sfinansowanie określonego choremu leku przeciwnowotworowego, który nie został jeszcze oceniony przez rządową agencję oceny technologii medycznych (NICE) lub który został oceniony jako skuteczny i nieefektywny kosztowo. Udostępnianie chorym na nowotwory innowacyjnego leczenia w ramach wydzielonego budżetu ograniczone jest wyłącznie do leków i wskazań ujętych w odrębnym wykazie terapii lekowych. Dzięki temu pacjenci z chorobą nowotworową uzyskują dostęp wyłącznie do wyselekcjonowanych, najbardziej wartościowych technologii jeszcze przed zakończeniem długotrwałego procesu oceny w NICE lub przed zakończeniem negocjacji cenowych. Panel ekspercki CDF (Cancer Drugs Fund) ocenia wartość dodaną wnioskowanej technologii wykorzystując specjalny algorytm (Scoring Tool). Przy pomocy tego narzędzia płatnik brytyjski ocenia punktowo potencjalną dodatkową korzyść kliniczną nowej technologii. U podstawy decyzji o umieszczeniu leku na wykazie CDF leży całkowita liczba punktów przyznawanych zgodnie z algorytmem.

Według danych z projektu RARECARE współfinansowanego przez Komisję Europejską, w 2011 r. w UE odnotowano 198 rzadkich nowotworów na tle około 6 000 chorób rzadkich (około 3%).¹¹⁸ Rzadkie nowotwory stanowiły 108 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców, co przekładało się na 541 tys. nowych przypadków rzadkich nowotworów rocznie (22% wszystkich nowo zdiagnozowanych nowotworów ogółem). Pięcioletnie przeżycia względne były gorsze dla rzadkich nowotworów (47%), w porównaniu do nowotworów ogółem (65%). Według danych międzynarodowego projektu EURO CARE w Unii Europejskiej żyje ok. 4,3 mln chorych na rzadkie nowotwory, stanowiąc 24% wszystkich chorych na nowotwory ogółem.¹¹⁹ W obrębie rzadkich nowotworów najwyższy odsetek zajmują nowotwory krwi (22%), nowotwory żeńskich narządów płciowych (18%), przewodu pokarmowego (14%) i nowotwory głowy i szyi (14%).¹²⁰

117 R. Zysk, M. Niewada, Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego – specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013, tom 9, nr 2, 41–52.

118 Projekt RARECARE jest realizowany przez Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori w Mediolanie przy współudziale kilkunastu instytucji i organizacji europejskich. Ocena jakości i porównywalność danych epidemiologicznych dotyczących rzadkich nowotworów gromadzonych przez populacyjne rejestry nowotworów w Europie. http://www.rarecare.eu/default_pol.asp

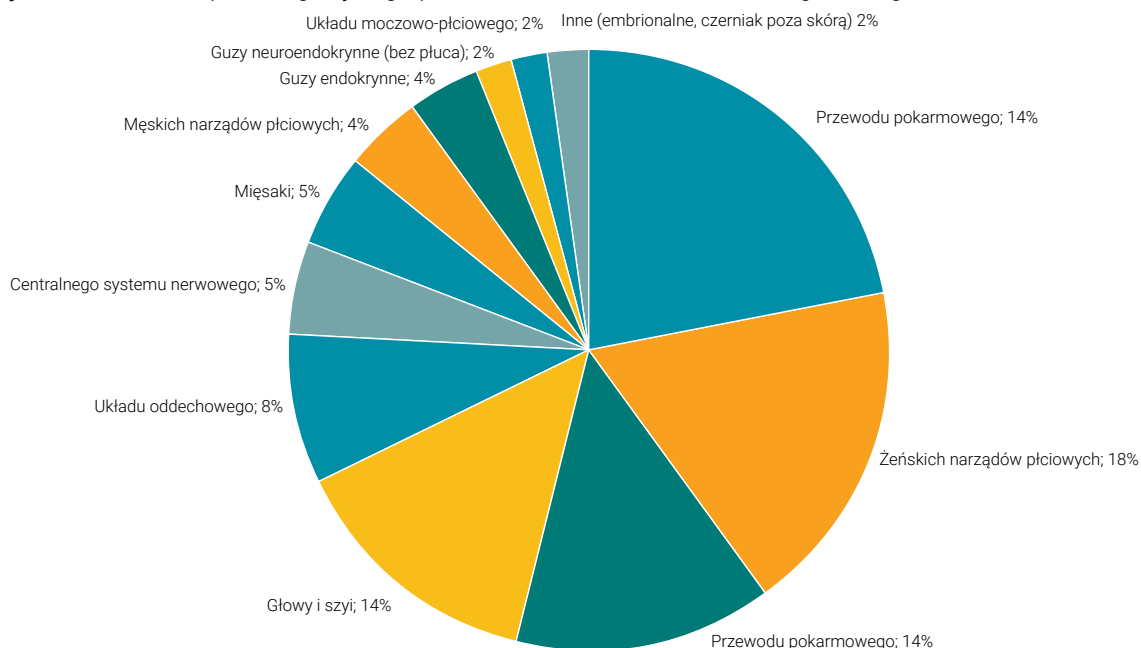
119 G. Gatta i wsp., Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov; 47 (17) : 2493-511.

120 <http://www.rarecare.eu/contact/contact.asp>

Tabela 7. Odsetek poszczególnych grup w ramach nowotworów rzadkich ogółem wg RARECARE

Grupa rzadkich nowotworów	Odsetek
Nowotwory krwi	22%
Żeńskich narządów płciowych	18%
Przewodu pokarmowego	14%
Głowy i szyi	14%
Układu oddechowego	8%
Centralnego systemu nerwowego	5%
Mięsaki	5%
Męskich narządów płciowych	4%
Guzy endokrynne	4%
Guzy neuroendokrynne (bez płuca)	2%
Układu moczowo-płciowego	2%
Inne (embrionalne, czerniak poza skórą)	2%

Źródło: Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia (opracowanie własne na podst. Rare Cancers Europe).

Rysunek 7. Odsetek poszczególnych grup w ramach nowotworów rzadkich ogółem wg RARECARE


Źródło: Opracowanie własne na podstawie Rare Cancers Europe.

W celu wypracowania najkorzystniejszego dla publicznego systemu ochrony zdrowia podejścia do oceny i finansowania sierocych leków przeciwnowotworowych, należy określić kluczowe różnice względem pozostałych leków sierocych. Analizy takiej dokonali w 2015 r. eksperci międzynarodowej organizacji pożytku publicznego – EURORDIS, której wyniki zaprezentowano w pracy pt. „Mapping out the similarities and differences between rare cancers and rare diseases 2015-2016”, opublikowanej w 2015 roku.¹²¹ Założone w 1997 roku EURORDIS zrzesza obecnie ponad 260 organizacji

121 J. Geissler, K. Oliver, A. Weinman, Mapping out the similarities and differences between rare cancers and rare diseases 2015-2016. EURORDIS, 21 November 2015.

zajmujących się chorobami rzadkimi w 29 krajach. Wsparcia finansowego udzielają mu jego członkowie, Francuski Związek Dystrofii Mięśniowej (AFM), Komisja Europejska, fundacje i przemysł farmaceutyczny. Opracowanie wyszło naprzeciw oczekiwaniom pacjentów dotkniętych rzadkimi chorobami i rzadkimi nowotworami, którzy wyrazili potrzebę nakreślenia podobieństw i różnic, istniejących między tymi problemami zdrowotnymi. Głównym celem przyświecającym inicjatorom opracowania było zbudowanie podstaw do lepszego określenia działań jakie powinny być podjęte w kierunku poprawy dostępu do świadczeń medycznych, terminowej diagnozy i wdrożenia leczenia, jak również odpowiedniej pomocy, informacji i wsparcia chorych na rzadkie choroby i rzadkie nowotwory.

Według autorów opracowania choroby rzadkie i rzadkie nowotwory są często traktowane jako dwa odrębne obszary. Jednakże pomimo podobieństw i różnic w specyfice poszczególnych schorzeń, chorzy dzielą ten sam ciężar rzadkości (ang. rarity) oraz stoją przed nimi te same złożone i wyniszczające wyzwania. Eksperti EURORDIS zidentyfikowali 21 obszarów, w ramach których zmapowane zostały najważniejsze różnice pomiędzy rzadkimi nowotworami i rzadkimi chorobami nienowotworowymi, determinujące konieczność odrębnego podejścia do tych zagadnień. Listę opisanych obszarów przekrojowo przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Kategorie, dla których zmapowano najważniejsze podobieństwa i różnice pomiędzy rzadkimi nowotworami i rzadkimi chorobami

1. Koncepcja rzadkości	8. Badania przesiewowe	15. Rozwój leków sierocych
2. Ciężkość choroby	9. Profilaktyka	16. Ocena HTA leków sierocych
3. Populacja dziecięca	10. Centra eksperckie	17. Badania kliniczne
4. Wyzwania dla zdrowia publicznego	11. Europejska Sieć Referencyjna (ERN)	18. Rejestry
5. Rola pacjenta	12. Kształcenie kadr medycznych	19. Biobanki
6. Badania naukowe	13. Dostęp do terapii	20. Pomoc psychospołeczna
7. Diagnoza choroby	14. Koszty opieki zdrowotnej i społecznej	21. Wieloletnie przeżycia

Źródło: J. Geissler i wsp., 2015, EURORDIS.

1. Koncepcja rzadkości

Podobieństwa

W Unii Europejskiej warunkiem uznania choroby za rzadką jest chorobowość na poziomie nie więcej niż 5 rozpoznanych przypadków na 10 tys. mieszkańców. Według opracowania EURORDIS rzadkość (ang. rarity) oznacza, że pacjenci są często izolowani i pozostawieni przez system ochrony zdrowia samym sobie. Dodatkowo specyfika wielu chorób rzadkich i rzadkich nowotworów prowadzi do znaczącego ograniczenia i zagrożenia życia chorych.

Chorzy mają wiele tych samych wyzwań:

- opóźnienia w dostępie do diagnozy i diagnostyki;
- trudności i opóźnienia w dostępie do specjalistycznej opieki medycznej i adekwatnego leczenia;

- rozproszenie lub brak rejestrów i baz danych chorób i nowotworów rzadkich;
- deficyt badań klinicznych z powodu trudności związanych z organizacją i finansowaniem badań w małych populacjach pacjentów.

Różnice

Uznaje się obecnie, że istnieje ponad 6 000 chorób rzadkich, w tym 198 rzadkich nowotworów (liczba ta zmienia się w czasie, ponieważ kolejne badania identyfikują nowe geny związane z rzadkimi nowotworami). Podstawowa różnica w zakresie statystyki chorób rzadkich i rzadkich nowotworów dotyczy tego, że choroby rzadkie są klasyfikowane głównie pod względem chorobowości (ang. prevalence) – czyli liczby rozpoznanych przypadków w populacji), natomiast rzadkie nowotwory wg zachorowalności (ang. incidence) – czyli liczby nowych przypadków w roku. W ramach projektów współfinansowanych przez Komisję Europejską o nazwie RARECARE (Surveillance of Rare Cancers in Europe) oraz RARECAREnet (Information Network on Rare Cancers), przyjmowano wskaźnik zachorowalności na rzadkie nowotwory poniżej 6 nowych przypadków/100 tys. mieszkańców/rok.^{122,123} Rozpoznanie rzadkich nowotworów stanowią około 22% wszystkich nowo zdiagnozowanych przypadków nowotworów rocznie w Unii Europejskiej. Ważne jest również, że wszystkie nowotwory – w tym rzadkie i rozpoznawane częściej – są obecnie dzielone na mniejsze podgrupy na podstawie zidentyfikowanych cech genetycznych. W wyniku tego możemy wyodrębnić szereg typów raka piersi, raka płuca itp., które występują relatywnie rzadko, chociaż jako całość rak piersi i rak płuca nie są rzadkimi nowotworami.

2. Ciężkość choroby

Podobieństwa

Większość chorób rzadkich i wszystkie rzadkie nowotwory stanowią zagrożenie życia chorego. Rzadkie nowotwory, które stanowią 22% wszystkich nowotworów odpowiadają za wyższą śmiertelność – pięcioletnia przeżywalność wynosi 47% vs. 65%.¹²⁴ Wszystkie nowotwory u dzieci są rzadkie i wg statystyk SIOPe (European Society for Paediatric Oncology) prowadzą do śmierci aż 6 000 dzieci w Europie rocznie.¹²⁵ Ze względu na ciężkość chorób rzadkich i rzadkich nowotworów, pacjenci oraz ich rodziny nie tylko cierpią z powodu konsekwencji zdrowotnych odnotowując zmniejszoną jakość życia, ale również z powodu wielu problemów systemowych – w tym przede wszystkim zagubienia i marginalizacji w systemie ochrony zdrowia i opieki społecznej. Dlatego chorzy na te choroby zasługują na dodatkową uwagę systemu ochrony zdrowia w zakresie dostępu do terapii i specjalistycznej opieki medycznej oraz wsparcia psychologicznego i socjalnego.

3. Populacja dziecięca

Podobieństwa

Choroby rzadkie w 50% dotyczą populacji dziecięcej, a rzadkie nowotwory w 100%.

Różnice

Częstość występowania nowotworów u dzieci na tle nowotworów rzadkich ogółem jest stosunkowo niska (około 2% przypadków), ale wpływ na długoterminową przeżywalność i jakość życia jest bardzo wysoki. Dlatego też European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) opracowało w 2015 r. dokument pt. „European Cancer Plan for Children and Adolescents”.¹²⁶ Zawiera on 7 głównych celów, takich jak:

122 RARECARE (Surveillance of Rare Cancers in Europe): <http://www.rarecare.eu/> Pobrano: 01.10.2016 r.

123 RARECAREnet (Information Network on Rare Cancers): <http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/> Pobrano: 01.10.2016 r.

124 <http://www.rarecare.eu/contact/contact.asp> Pobrano: 01.10.2016 r.

125 SIOPE - European Society for Paediatric Oncology <https://www.siope.eu/> Pobrano: 01.10.2016 r.

126 http://www.siope.eu/SIOPE_StrategicPlan2015/#48 Pobrano: 01.10.2016 r.

1. Wprowadzenie nowoczesnego, bezpiecznego i skutecznego leczenia do standardowych terapii;
2. Zastosowanie medycyny personalizowanej, diagnostyki molekularnej oraz immunologii w podejmowaniu decyzji terapeutycznych;
3. Wzrost wiedzy na temat biologii nowotworów i przełożenie jej na korzyści dla pacjentów;
4. Równy dostęp do opieki, wiedzy oraz badań R&D;
5. Adresowanie potrzeb terapeutycznych środowiska dzieci i młodzieży wspólnie z doświadczeniami onkologii dorosłych;
6. Ocena i monitorowanie jakości życia i przeżywalności leczonych w chorobach nowotworowych;
7. Zrozumienie specyfiki nowotworów wieku dziecięcego.

4. Wyzwania dla zdrowia publicznego

Podobieństwa

W ciągu ostatnich dwóch dekad dokonał się istotny postęp w zakresie budowania świadomości chorób rzadkich i rzadkich nowotworów w całej Europie i poza nią. Na przykład dzięki inicjatywie Dnia Chorób Rzadkich, znacząco wzrosła świadomość opinii publicznej na temat chorych cierpiących z ich powodu.¹²⁷ Jednak grupy pacjentów, jak i specjalistów w leczeniu chorób rzadkich i rzadkich nowotworów podkreślają, że niezaspokojone potrzeby chorych oraz ich rodzin nie zajmują wystarczająco wysokiej pozycji na liście priorytetów politycznych i zdrowotnych.

5. Rola pacjenta

Podobieństwa

Pacjenci z chorobami i nowotworami rzadkimi oraz ich rodziny powinni być podmiotem i partnerem w procesie podejmowania decyzji w systemie ochrony zdrowia. W tym celu, pacjenci i ich rodziny muszą:

- a) zabierać głos w dialogu społecznym formułowany przez organizacje pacjentów;
- b) być dobrze poinformowanymi o swoich prawach i przysługującym im zakresie świadczeń medycznych w kwestiach takich jak badania genetyczne, rejestry pacjentów, cykl życia produktów leczniczych, dostęp do pomocy społecznej itp.;
- c) posiadać wspólne platformy do wymiany doświadczeń.

Organizacje pacjentów muszą wyraźnie adresować i rozwiązywać potrzeby i problemy chorych i ich rodzin. Aby to osiągnąć, organizacje te powinny uczestniczyć w inicjatywach podejmowania decyzji systemowych na równi z innymi interesariuszami. Organizacje pacjentów powinny być również zaangażowane we wszystkie projekty badawcze związane z chorobami, którymi się zajmują.

6. Badania naukowe

127 <http://www.dzienchorobrzadkich.pl/> Pobrano: 01.10.2016 r.

Podobieństwa

Zarówno w przypadku chorób rzadkich, jak i rzadkich nowotworów, wysiłek badawczy musi być zwiększony i wzmocniony. Aby sprostać tym ambitnym celom należy pilnie i znacząco zwiększyć finansowanie w zakresie badań i rozwoju. W ostatnich pięciu latach zostało wdrożonych w tym zakresie wiele nowych projektów badawczych przede wszystkim dzięki funduszom europejskim z 6-go i 7-go programu ramowego i obecnie z programu „Horizon 2020”.^{128,129,130} Jednakże wiele rzadkich chorób i rzadkich nowotworów nadal nie przyciąga wystarczającego zainteresowania badawczego ze strony środowisk naukowych, firm farmaceutycznych i potencjalnych fundatorów z powodu nielicznych populacji pacjentów i poprzez to niskiej stopy zwrotu z inwestycji w okresie komercjalizacji.

Z punktu widzenia organizacji pacjentów jest oczywiste, że grupy pacjentów z zakresu chorób rzadkich, jak i rzadkich nowotworów muszą uczestniczyć we wszystkich etapach i aspektach badań. Dotyczy to projektowania badań klinicznych, udziału w pracach komisji etycznych, rekrutacji, zgód regulacyjnych i mechanizmów oceny technologii medycznych (HTA).

Aby rozwiązać problemy stymulacji wzrostu i koordynacji badań naukowych potrzebne są konsorcja i sieci badawcze w skali globalnej. Powinny one także promować partnerstwo pomiędzy przemysłem i administracją państwową. Przykładem takiej inicjatywy w dziedzinie badań nad chorobami rzadkimi i rzadkimi nowotworami jest Międzynarodowe Konsorcjum Badawcze nad Chorobami Rzadkimi (International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC).¹³¹ Inicjatywa ta została zapoczątkowana w 2010 r. przez Komisję Europejską i NIH. Ma na celu dostarczenie 200 nowych terapii rzadkich chorób (w tym rzadkich nowotworów) i środki, aby zdiagnozować większość chorób rzadkich w 2020 r. W skład konsorcjum wchodzi: AFM (French Muscular Dystrophy Association), EURORDIS, NORD (US National Organization for Rare Disorders), US Genetic Alliance oraz EORTC (European Organisation for Treatment & Research on Cancer).

Różnice

Z racji na unikalny charakter chorób rzadkich badania w tym zakresie nie mogą korzystać z badań w innych dziedzinach. Ponad 30 milionów ludzi dotkniętych heterogenicznymi rzadkimi chorobami stanowi prawdziwe wyzwanie dla badań. W lipcu 2012 r. EURORDIS opublikował stanowisko w sprawie badań nad chorobami rzadkimi. Podkreślono w nim, że badania w chorobach rzadkich mogą pomóc zainteresowanym stronom zrozumieć mechanizmy zdrowia i modele badawcze, które mogą służyć do badań w zakresie chorób bardziej powszechnych.¹³² Szereg projektów badawczych w zakresie chorób rzadkich został sfinansowany w latach 2002-2013 z funduszy Unii Europejskiej – z szóstego programu ramowego w latach 2002-2006 było to 59 projektów na kwotę 230 mln euro, z siódmego programu ramowego w latach 2007-2013 było to 120 projektów na kwotę 620 mln euro oraz w ramach programu „Horizon 2020”. Na uwagę zasługuje m.in. projekt „E-Rare: ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases”, który od 2006 r. koordynuje europejskie projekty w zakresie badań rzadkich chorób.¹³³ W ramach projektów budowane są rejestry pacjentów, analizowane defekty molekularne i mechanizmy patofizjologiczne, przeprowadzana jest identyfikacja biomarkerów, opracowywane są nowe metody diagnostyki i badań klinicznych do opracowania metod leczenia. Konsorcjum „E-Rare-3” zaplanowało w latach 2015-2019 współpracę pomiędzy 25 instytucjami z 17 europejskich, stowarzyszonych i pozaeuropejskich krajów oraz IRDiRC.

128 https://ec.europa.eu/research/fp6/index_en.cfm Pobrano: 01.10.2016 r.

129 https://ec.europa.eu/research/fp7/index_en.cfm Pobrano: 01.10.2016 r.

130 HORIZON 2020T. the EU Framework Programme for Research and Innovation. <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/> Pobrano: 01.10.2016 r.

131 International Rare Diseases Research Consortium. <http://www.irdirc.org/> Pobrano: 01.10.2016 r.

132 EURORDIS position on rare disease research. 2012. http://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf Pobrano: 01.10.2016 r.

133 ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases <http://www.erare.eu/> Pobrano: 01.10.2016 r.

W zakresie badań nad rzadkimi nowotworami konkretnym projektem badawczym jest m.in. International Rare Cancers Initiative (IRCI).¹³⁴ Celem tej inicjatywy jest ułatwienie rozwoju międzynarodowych badań klinicznych u pacjentów z rzadkimi nowotworami w celu pobudzenia postępu rozwoju nowych metod leczenia. Jest to wspólna inicjatywa Cancer Research UK (CRUK), National Institute of Health Research Clinical Research Network: Cancer (NIHR CRN: Cancer), National Cancer Institute (NCI), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Institut National Du Cancer (INCa) oraz National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG). Badania nad chorobami rzadkimi i rzadkimi nowotworami różnią się m.in. w dziedzinie nowotworów u dzieci, w której nastąpił niewielki postęp w ciągu ostatnich 5 lat.

7. Diagnostyka choroby

Podobieństwa

Chorzy na choroby rzadkie i rzadkie nowotwory mają te same problemy w dostępie do prawidłowej i terminowej diagnozy. W niektórych państwach członkowskich Unii Europejskiej „drugie opinie” profesjonalistów medycznych (ang. second opinions) na temat patologicznych wyników badań są często trudne do uzyskania. Istnieją również znaczne rozbieżności między państwami członkowskimi w zakresie świadczeń zdrowotnych.

Różnice

W niektórych rzadkich nowotworach prawidłowa diagnoza może być opóźniona poprzez fakt, że objawy mogą naśladować inne choroby. Po wykryciu guza rozpoznanie uzyskuje się zazwyczaj szybko. Jednakże rozpoznanie rzadkiego nowotworu może być błędne ze względu na niedobór patologów z doświadczeniem w diagnozowaniu poszczególnych nowotworów, a także ze względu na możliwość uzyskania różnych opinii od specjalistów (ang. inter-observer variability). Wyniki badania przeprowadzonego przez EURORDIS dotyczącego oceny opóźnień w diagnostyce chorób rzadkich i dostępie do odpowiedniej opieki zdrowotnej w Europie zostały przedstawione w publikacji pt. „The Voice of 12 000 patients”.¹³⁵

8. Badania przesiewowe

Różnice

Odnotowuje się odmienne podejście do badań przesiewowych w chorobach rzadkich i rzadkich nowotworach.

W dziedzinie rzadkich nowotworów badanie ludzkiego genomu nie jest przeznaczone do wczesnego wykrywania lub śledzenia postępu choroby, tak jak w przypadku chorób rzadkich. Wynika to z tego, że obecnie tylko kilka rzadkich nowotworów ma zidentyfikowane pochodzenie genetyczne. Zamiast tego stosuje się badania genetyczne w celu identyfikacji i dopasowania konkretnej aberracji genetycznej do wdrożenia określonej terapii celowanej, jeśli stosowna terapia celowana istnieje. Należy podkreślić, że badania przesiewowe dla celów personalizacji farmakoterapii, nie są jeszcze dostępne rutynowo w ramach publicznych systemów opieki zdrowotnej dla pacjentów z rzadkimi nowotworami w poszczególnych krajach Unii Europejskiej. Badania te często finansowane są z prywatnych środków pacjentów. Badania przesiewowe w rzadkich nowotworach są również używane do stratyfikacji chorych w badaniach klinicznych. Taką funkcję pełni program opracowany przez EORTC o nazwie „Spectra - Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access”.¹³⁶

134 International Rare Cancers Initiative. http://www.irci.info/?page_id=14 Pobrano: 01.10.2016 r.

135 The Voice of 12 000 patients. EURORDIS, 2009. http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf Pobrano: 01.10.2016 r.

136 SPECTAcOLOR biomarker screening platform offers improved access to clinical trials for patients with colorectal cancer. EORTC. <http://www.eortc.org/news/spectacolor-biomarker-screening-platform-offers-improved-access-to-clinical-trials-for-patients-with-colorectal-cancer/> Pobrano: 01.10.2016 r.

Ponieważ 80% chorób rzadkich jest pochodzenia genetycznego programy przesiewowe mają przede wszystkim na celu zidentyfikowanie dziedzicznego prawdopodobieństwa wystąpienia choroby. W dziedzinie rzadkich chorób, mapowanie ludzkiego genomu, a także rozwój technologii, takich jak np. Next-Generation Sequencing (NGS) kreuje nadzieję chorych w zakresie przyspieszenia dostępu do właściwej diagnozy.¹³⁷ Wyzwaniami dla pacjentów i ich rodzin są ograniczony dostęp do dostępnych badań diagnostyki prenatalnej i programów badań przesiewowych noworodków. Nie wszystkie państwa członkowskie UE mają taką samą politykę badań genetycznych, co prowadzi do nierówności dla pacjentów w zależności od miejsca zamieszkania.

9. Profilaktyka

Różnice

Profilaktyka pierwotna w części nowotworów rzadkich może przybrać formę unikania znanych czynników rakotwórczych i czynników toksycznych oraz wyborze zdrowego stylu życia.

10. Centra eksperckie

Podobieństwa

Pacjenci dotknięci rzadkimi chorobami i rzadkimi nowotworami muszą być mieć dostęp do specjalistycznych świadczeń zdrowotnych, gdyż ich choroba wymaga wysokiego poziomu wiedzy oraz wielodyscyplinarnej opieki. Państwa członkowskie Unii Europejskiej zostały do tego zachęcane przez zalecenia Rady Europy w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób z 2009 r.¹³⁸ Wysiłki te muszą zostać zwiększone i promowane we wszystkich krajach członkowskich. Informacje na temat ośrodków wiedzy o rzadkich chorobach i wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych powinny być dodatkowo promowane. Społeczności pacjentów muszą być również zaangażowane w wyborze i ocenie ośrodków wiedzy i specjalistycznych ośrodków onkologicznych. W 2011 r. Komitet Ekspertów UE ds. rzadkich chorób (EU Committee of Experts on Rare Diseases, EUCERD) wydał zalecenia dotyczące kryteriów jakości dla ośrodków w zakresie rzadkich chorób w państwach członkowskich pt. „Recommendations on Quality criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States”.¹³⁹ Dokument podkreśla wagę współpracy pomiędzy organizacjami pacjentów a środowiskami klinicystów. Ponadto, w ramach narodowych planów zwalczania nowotworów oraz planów dla chorób rzadkich przyjętych w wielu państwach członkowskich Unii Europejskiej, społeczność pacjentów konstatuje, że istnieją minimalne powiązania pomiędzy tymi dwoma rodzajami planów. Wspólnota pacjentów wzywa państwa członkowskie Unii Europejskiej do opracowania odpowiedniego pomostu między działaniami w zakresie zwalczania nowotworów oraz planów dla chorób rzadkich w celu zapewnienia lepszej informacji dla wszystkich zainteresowanych stron. Narodowe plany w zakresie zwalczania nowotworów powinny zawierać sekcję na temat rzadkich nowotworów. Także krajowe plany dla chorób rzadkich powinny odwoływać się do strategii dotyczących rzadkich nowotworów.

Mając na celu opisywaną wcześniej potrzebę zmniejszenia opóźnień w diagnozie chorób i nowotworów rzadkich, środowisko lekarskie musi być dobrze poinformowane o eksperckich centrach wiedzy o rzadkich chorobach i specjalistycznych ośrodkach onkologicznych, które istnieją w ich kraju, a także za granicą.

137 S. BehjatiS., P.S. Tarpey. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Dec; 98(6): 236–238. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841808/> Pobrano: 01.10.2016 r.

138 Council Recommendation on an action in the field of rare diseases of 8 June 2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ.C.2009:151:0007:0010:EN:PDF> Pobrano: 01.10.2016 r.

139 Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eucerd_centresexpertise_en.pdf Pobrano: 01.10.2016 r.

Różnice

Rzadkie nowotwory są zwykle leczone w ośrodkach onkologicznych. Ponieważ istniejąca infrastruktura jest wystarczająca, należy skupić się na budowie zespołów multidyscyplinarnych przygotowanych na diagnozowanie i leczenie rzadkich nowotworów. Organizacje pacjentów z nowotworami rzadkimi uznają potrzebę wspierania szybkiego skierowania do ośrodków specjalistycznych na rzecz poprawy diagnostyki i skuteczności terapii.

Jednym z głównych problemów dla pacjentów cierpiących na rzadkie choroby, które z definicji są złożone i niejednorodne, jest znalezienie odpowiedniego specjalisty opieki zdrowotnej, z odpowiednim doświadczeniem w celu potwierdzenia diagnozy i zapewniającego odpowiednie leczenie. Zalecenie Rady Europy zachęca państwa członkowskie do przyjęcia planu lub strategii w dziedzinie rzadkich chorób, w celu stworzenia lepszych ram opieki zdrowotnej dla pacjentów cierpiących na te choroby.

Do listopada 2015 r. 21 na 28 państw członkowskich przyjęło krajowe plany/strategie dla rzadkich chorób. Stanowi to istotny krok naprzód na poziomie każdego z krajów oraz na poziomie Unii Europejskiej. Jednak wiele pozostaje do zrobienia w zakresie wdrażania tych planów/strategii w celu zapewnienia lepszej jakości usług zdrowotnych dla pacjentów cierpiących na rzadkie choroby. W niektórych państwach członkowskich zostały wyznaczone krajowe centra wiedzy specjalistycznej w dziedzinie rzadkich chorób, podczas gdy inne kraje są w trakcie tego procesu.

11. Europejskie Sieci Referencyjne

Podobieństwa

Europejskie Sieci Referencyjne (European Reference Networks, ERNs) ułatwiają wymianę wiedzy między specjalistami, a ośrodkami wiedzy specjalistycznej w różnych krajach.¹⁴⁰ Systemy opieki zdrowotnej w UE mają zapewniać wysokiej jakości świadczenia opieki zdrowotnej, efektywne pod względem kosztów. Jest to trudne w przypadku chorób wymagających koncentracji zasobów i wiedzy specjalistycznej, a jeszcze trudniejsze w przypadku chorób rzadkich, o niskiej częstotliwości występowania lub chorób złożonych. Unijna polityka w dziedzinie opieki zdrowotnej propaguje współpracę między krajami UE, polegającą między innymi na tworzeniu sieci współpracy (ang. networking). Niektóre sieci otrzymują pomoc z unijnych programów zdrowia i badań naukowych, zwłaszcza w dziedzinie chorób rzadkich, chorób nowotworowych u dzieci oraz skomplikowanych chorób neurologicznych. Współpraca opiera się głównie na umowach dwustronnych lub na realizacji wspólnych projektów w różnych dziedzinach. Dostęp do opieki zdrowotnej jest bardzo zróżnicowany w poszczególnych krajach UE. Konieczne jest zatem wydajniejsze i lepiej skoordynowane dzielenie się zasobami i wiedzą specjalistyczną. Realizację tego celu pomoże osiągnąć utworzenie europejskich sieci referencyjnych. Europejskie sieci referencyjne powinny:

- stosować kryteria UE w celu zwalczania rzadkich chorób wymagających specjalistycznego leczenia,
- służyć jako ośrodki badań i wiedzy w zakresie leczenia pacjentów z innych krajów UE,
- w razie potrzeby zapewnić dostęp do urządzeń potrzebnych do leczenia.¹⁴¹

Różnice

W zakresie rzadkich nowotworów u dzieci został uruchomiony projekt pt. „European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment - ExPO-r-Net”.¹⁴² Według jego założeń w okresie 2014-2017 powinien zostać zbudowany system ośrodków referencyjnych w onkologii dziecięcej. Projekt skupia ok. 60 partnerów z 17 krajów Unii Europejskiej. Także platforma Rare Cancers Europe (RCE) uruchomiona w 2008

140 http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf/index_en.htm

141 http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/index_pl.htm Pobrano: 01.10.2016 r.

142 European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment - ExPO-r-Net. <http://www.expornet.eu/>

r. koordynuje działania wszystkich interesariuszy w budowaniu świadomości o rzadkich nowotworach, polityk zdrowotnych oraz wymiany doświadczeń.¹⁴³ RCE zrzesza 32 organizacje, w tym EURORDIS. Przeprowadzony w latach 2007-2010 projekt RARECARE - Surveillance of Rare Cancers in Europe zidentyfikował 186 rzadkich nowotworów i wyodrębnił 12 grup nowotworów rzadkich.¹⁴⁴

12. Kształcenie kadr medycznych

Podobieństwa

Spółeczności pacjentów z rzadkimi chorobami i rzadkimi nowotworami podkreślają wagę wzrostu świadomości pracowników ochrony zdrowia na temat diagnostyki i leczenia tych grup chorób. Najważniejsze rekomendowane działania to:

- Studenci medycyny powinni być systematycznie edukowani na temat rzadkich chorób i rzadkich nowotworów. Inicjatywa ta powinna być promowana we wszystkich krajach Unii Europejskiej;
- Pielęgniarki, jak również inni pracownicy sektora zdrowia powinny odbywać specjalistyczne szkolenia na temat rzadkich nowotworów i chorób rzadkich;
- Lekarze powinni mieć dostęp do informacji na temat nowych technologii diagnostyki i leczenia;
- Organizacje pacjentów z rzadkimi chorobami i rzadkimi nowotworami powinny systematycznie uczestniczyć w projektowaniu kursów dla pracowników ochrony zdrowia.

13. Dostęp do terapii

Podobieństwa

Dzielenie się najlepszymi praktykami, wytycznymi klinicznymi oraz protokołami leczenia pacjentów ma kluczowe znaczenie zarówno dla pacjentów z rzadkimi chorobami, jak i rzadkimi nowotworami. W ciągu kolejnych lat wymiana najlepszych praktyk i wytycznych klinicznych powinna być systematycznie zwiększana.

Różnice

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (The European Society of Medical Oncology, ESMO) opracowało listę wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów.¹⁴⁵ Część z nich dotyczy rzadkich nowotworów, m.in. mięsaków, GIST, glejaków oraz raka głowy i szyi.¹⁴⁶

W ramach krajowych planów zwalczania rzadkich chorób ustala się wytyczne medyczne dla chorób rzadkich. W latach 2013-2016 realizowany jest projekt RARE-Best Practices.¹⁴⁷ Głównym celem projektu jest stworzenie platformy bazy danych i sieci online, aby ułatwić udostępnianie, ocenę i rozwój wytycznych dotyczących najlepszych praktyk w celu poprawy wyników zdrowotnych pacjentów w całej Europie.

14. Koszty opieki zdrowotnej i społecznej

143 „Families” and List of Rare Cancers. Rare Cancers Europe 2016 <http://www.rarecancerseurope.org/About-Rare-Cancers/Families-and-List-of-Rare-Cancers> Pobrano: 01.10.2016 r.

144 RARECARE. <http://www.rarecare.eu/contact/contact.asp> Pobrano: 01.10.2016 r.

145 The European Society of Medical Oncology (ESMO). <http://www.esmo.org/> Pobrano: 01.10.2016 r.

146 <http://www.esmo.org/Guidelines> Pobrano: 01.10.2016 r.

147 <http://www.esmo.org/Guidelines> Pobrano: 01.10.2016 r.

Podobieństwa

Zarówno w przypadku rzadkich chorób, jak i rzadkich nowotworów koszty opieki zdrowotnej i koszty społeczne mogą być znacznie wyższe niż w przypadku chorób powszechnych. Koszty wynikają nie tylko z tego, że choroby te należą one do najcięższych i upośledzających schorzeń. Mają również ogromny wpływ na rodziny i opiekunów, którzy często rezygnują z pracy, by opiekować się ciężko chorym dzieckiem lub innym członkiem rodziny. Dobra opieka nad osobami cierpiącymi na choroby rzadkie i ich rodzinami jest szansą na obniżenie kosztów tych schorzeń dla państwa i społeczeństwa.

15. Rozwój leków sierocych

Podobieństwa

W Unii Europejskiej podstawą do stworzenia zachęt ekonomicznych dla rozwoju leków stosowanych w rzadkich chorobach (w tym rzadkich nowotworach) było rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.¹⁴⁸ Niniejsze rozporządzenie znacząco wpłynęło na rozwój leków w chorobach rzadkich. Od 2000 r. powstało 1564 nowych leków sierocych. Oznaczenia sieroce zostały przyznane przez Komisję Europejską na podstawie pozytywnych opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (COMP). 112 sierocych produktów leczniczych otrzymało dopuszczenie do obrotu w UE przez Komisję Europejską na podstawie pozytywnych opinii COMP. Przedstawia to rejestr sierocych produktów leczniczych.¹⁴⁹ Ponadjednatrzecieleków sierocych jest przeznaczonych do leczenia rzadkich nowotworów. W 2013 r. 8,8 % uzgodnionych pediatrycznych planów badań (Paediatric Investigation Plans, PIP) z Europejską Agencją Leków (European Medicines Agency, EMA) dotyczyło onkologii.¹⁵⁰

16. Ocena HTA leków sierocych

Podobieństwa

Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment, HTA) aplikowana wobec leków i technologii sierocych powinna mieć inny zakres niż obecnie stosowany w przypadku pozostałych leków. Jednocześnie problem wysokiej jednostkowej ceny leku sierociego prowadzi do nierówności w dostępie w zależności od kraju Unii Europejskiej, w którym mieszka chory. W celu zmniejszenia nierówności dostępu pacjentów do leków sierocych Komitet Ekspertów Unii Europejskiej ds. Chorób Rzadkich (EUCERD) przyjął w 2012 r. zalecenia w sprawie klinicznej wartości dodanej sierocych produktów leczniczych (Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products, CAVOMP).¹⁵¹ Równolegle, Komisja Europejska podjęła inicjatywę w sprawie wdrożenia mechanizmu skoordynowanego dostępu do sierocych produktów leczniczych (Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products, MoCA).¹⁵² Jest to projekt, który ma na celu wypracowanie wspólnych sposobów oceny wartości dodanej sierocych produktów leczniczych. W skrócie, projekty MOCA i CAVOMP mają skoordynować działania państw członkowskich w zakresie gromadzenia dowodów naukowych wystarczających do oceny wartości dodanej oferowanej przez sieroce produkty lecznicze. Wspólna ocena klinicznej wartości dodanej leku sierociego będzie kluczowym czynnikiem w procesie oceny technologii medycznej (HTA) oraz w procesie ustalania ceny. Wspólna ocena klinicznej wartości dodanej leku sierociego ma na celu przyspieszenie dopuszczenia do obrotu przez Komisję Europejską oraz wcześniejszą refundację w poszczególnych krajach UE.

148 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/HTML/?uri=URISERV:l21167&from=EN> Pobrano: 01.10.2016 r.

149 <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm> Pobrano: 01.10.2016 r.

150 Paediatric investigation plans. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b Pobrano: 01.10.2016 r.

151 New recommendation for a CAVOMP Information Flow. <http://www.eucerd.eu/?p=1699> Pobrano: 01.10.2016 r.

152 Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products (MoCA). <http://www.eurordis.org/content/moca> Pobrano: 01.10.2016 r.

17. Badania kliniczne

Podobieństwa

W przypadku rzadkich chorób i rzadkich nowotworów odnotowywany jest brak wystarczającej ilości badań klinicznych prowadzonych w tych grupach chorych. Badania kliniczne w wąskich i wrażliwych populacjach napotykają poważne trudności prawne, regulacyjne i finansowe, stanowiące barierę dla sponsorów i badaczy. W przypadku badań klinicznych prowadzonych wśród dzieci występuje więcej wymogów prawnych. W wieloośrodkowych badaniach klinicznych prowadzonych w różnych krajach największym wyzwaniem jest koordynacja tych projektów pod kątem prawnym, etycznym i logistycznym. Także konwencjonalne metody statystyczne wykorzystywane w ocenie nowych metod terapeutycznych w obszarze rzadkich chorób i rzadkich nowotworów posiadają ograniczenia ze względu na niewielką grupę pacjentów.

Istnieje pilna potrzeba dostosowania projektów wspólnych badań klinicznych dla małych populacji pacjentów. Aby sprostać tym wyzwaniom w 2007 r. EMA wydała wytyczne dotyczące prowadzenia badań klinicznych w małych populacjach pt. "Guideline on Clinical Trials in Small Populations".¹⁵³ Także organizacja Rare Cancers Europe opracowała w 2014 r. metodologiczne zalecenia dotyczące badań klinicznych w rzadkich nowotworach pt. "Methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper".¹⁵⁴

18. Rejestry

Podobieństwa

Dla osób dotkniętych rzadką chorobą lub rzadkim nowotworem kluczowe jest zebranie odpowiednich danych klinicznych dla celów diagnostycznych a także epidemiologicznych. W 2013 r. EUCERD przyjęła zalecenia dotyczące rejestracji i gromadzenia danych pacjentów z rzadkimi chorobami pt. "Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection".¹⁵⁵ W przypadku rzadkich nowotworów warto podkreślić działania w ramach rejestrów takich jak: RARECARE oraz RARECAREnet. Unia Europejska planuje również ujednolicenie systemów informatycznych zarówno dla rzadkich nowotworów, jak i pozostałych chorób rzadkich w Europie. Taką inicjatywą jest np. Wspólne Centrum Badawcze (Joint Research Centre, JRC) z siedzibą we Włoszech.¹⁵⁶ Synergia pomiędzy rejestrami rzadkich chorób i rzadkich nowotworów powinna również zapewnić przechowywanie danych pacjentów w sposób kompleksowy, legalny i etyczny.

19. Biobanki

Biobanki jako narzędzie badawcze mają zasadnicze znaczenie w prowadzonych badaniach naukowych dotyczących zależności pomiędzy genami, a określonymi schorzeniami. Zebrane dane genetyczne, proteomiczne i metabolomiczne pozwolą na:

- lepsze poznanie uwarunkowań genetycznych i środowiskowych chorób dziedzicznych;
- badanie osób pod kątem ich podatności na określone choroby, np. schorzenia neurodegeneracyjne;
- dostosowanie terapii do indywidualnych cech genetycznych pacjenta (*personalised medicine*);
- opracowanie nowych leków i testów diagnostycznych;
- odkrycie nowych biomarkerów dla wielu chorób.¹⁵⁷

153 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf Pobrano: 01.10.2016 r.

154 <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/28/annonc.mdu459.full.pdf+html> Pobrano: 01.10.2016 r.

155 www.eucerd.eu/?page_id=13 Pobrano: 01.10.2016 r.

156 <https://ec.europa.eu/jrc/en> Pobrano: 01.10.2016 r.

157 <http://www.nauka.gov.pl/aktualnosci-ministerstwo/o-biobankach-w-mnisw.html> Pobrano 1.10.2016 r.

Różnice

Niektóre „uniwersalne” biobanki gromadzące dane dotyczące nowotworów już istnieją. Mogą być one również wykorzystywane w odniesieniu do rzadkich nowotworów. W zakresie chorób rzadkich jedyną w Europie siecią biobanków jest działający od 2001 r. EuroBioBank network.¹⁵⁸ Sieć składa się z 25 członków – wśród których jest 21 biobanków z dziewięciu krajów europejskich (Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Malta, Słowenia, Hiszpania, Wielka Brytania), a także Turcji, Izraela i Kanady. EuroBioBank jest członkiem BBMRI – ERIC (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium).¹⁵⁹ EuroBioBank dysponuje zasobem ok. 130 tys. próbek komórek i tkanek ludzkich dla środowiska naukowego prowadzącego badania nad rzadkimi chorobami. Każdego roku jest pobierane ok. 13 tys. próbek od pacjentów cierpiących na rzadkie choroby.

20. Pomoc psychospołeczna

Podobieństwa

Pomoc psychologiczna i socjalna dla chorych z chorobami rzadkimi i rzadkimi nowotworami oraz ich rodzin jest fundamentalnym obowiązkiem państwa. EURORDIS razem z Commission Expert Group on Rare Diseases (dawny EUCERD) opracował rekomendacje w tym zakresie pt. „Recommendations on Social Care in Rare Diseases”.¹⁶⁰

21. Wieloletnie przeżycia

Różnice

Ważne jest, aby w aspekcie wieloletnich przeżyć chorych na rzadkie nowotwory uwzględnić długoterminową toksyczność terapii, skutki leczenia i jakość życia pacjentów. Dzięki średniej 80% skuteczności terapii rzadkich nowotworów u dzieci, liczba wyleczonych lub żyjących z nowotworem dzieci w Europie szacowana jest na ok. 300 do 500 tys. W związku z tym, najważniejszym celem jest poprawa jakości życia tych, którzy przeżyli. Zajmuje się tym m.in. PanCare – ogólnoeuropejska sieć multidyscyplinarnych pracowników ochrony zdrowia, pacjentów i ich rodzin, którzy współpracują w celu zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i wpływu negatywnych działań ubocznych terapii przeciwnowotworowych oraz zabezpieczenia optymalnej opieki długoterminowej nad chorymi z rzadkimi nowotworami.¹⁶¹

Biorąc pod uwagę ponad 6 tys. rzadkich chorób, sytuacja pacjenta cierpiącego na jedną z nich może być bardzo różna od stanu innego chorego. Dlatego też bardzo trudno jest sformułować całościową ocenę wieloletnich przeżyć wszystkich pacjentów. Niektóre rzadkie choroby mogą poważnie wyniszczać chorego i prowadzić do jego inwalidztwa, przy czym średnia długość życia pacjenta może sięgać 30 lat lub więcej. Opieka, zarówno medyczna jak i socjalna, jest poprzez to bardzo złożona i ma poważny wpływ na życie pacjenta i jego rodziny. Długoterminowa opieka i obserwacja staje się kluczowa jeśli choroba dotyczy dziecka, a rodzice z racji ich wieku lub śmierci nie mogą pełnić opieki nad chorym. W takich przypadkach odpowiednią pomoc muszą zapewnić krajowe systemy ochrony zdrowia i opieki socjalnej.

Poza wnioskami płynącymi z pracy ekspertów EURORDIS odrębne podejście do przeciwnowotworowych leków

158 <http://www.eurobiobank.org> Pobrano 1.10.2016 r.

159 Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium. Dostępne: <http://www.bbMRI-eric.eu/> Pobrano 1.10.2016 r.

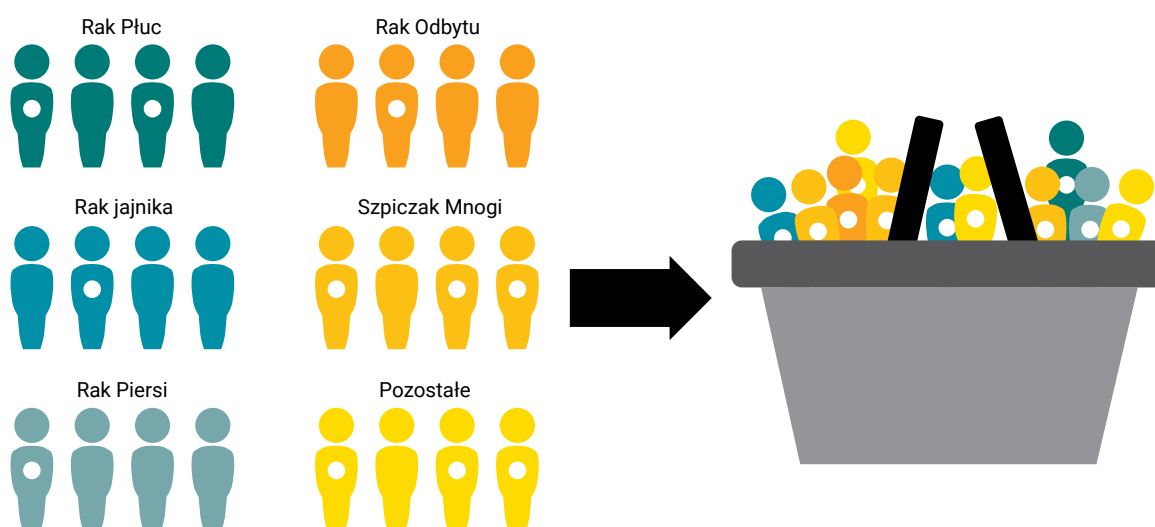
160 New recommendations to improve social care for rare diseases. EURORDIS, 2016. <http://www.eurordis.org/news/new-recommendations-improve-social-care-rare-diseases> Pobrano 1.10.2016 r.

161 <http://www.pancare.eu/en/> Pobrano 1.10.2016 r.

sierocych uzasadniają również wnioski płynące z badań klinicznych. Wiele z nich wykazało, że lek ukierunkowany na blokowanie określonej pojedynczej mutacji genetycznej może oferować korzyści terapeutyczne chorym z różnymi nowotworami, w tym występującymi bardzo rzadko. Pomimo, że samo zablokowanie mutacji nie zawsze gwarantuje sukces terapeutyczny to odkrycia te dały impuls do przeprowadzania tzw. badań koszykowych (ang. basket trials). Przesłanką dla takiego podejścia jest fakt, iż chorzy z różnymi nowotworami mogą być nosicielami tych samych mutacji genowych.

W odróżnieniu od klasycznych badań klinicznych, koncentrujących się na określonym typie nowotworu, w badaniach koszykowych oceniana jest skuteczność nowych leków, w grupie chorych z różnymi typami nowotworów, ale z tą samą mutacją genową (Rys. 8). Dzięki projektowaniu badań opartych na genomice, istotnie rosną szanse na uzyskanie nowych danych w zakresie skuteczności leczenia chorych z nowotworami rzadkimi. Dlatego upowszechnienie badań koszykowych daje szanse na dodatkowe korzyści kliniczne pacjentom z rzadkimi chorobami onkologicznymi i hematologicznymi. Dzięki poszerzeniu grupy chorych kwalifikowanej do takich badań korzyści związane z redukcją ryzyka biznesowego odnoszą również sponsorzy tych badań. Z kolei wykazanie przez sponsora badania skuteczności terapii w leczeniu kilku rzadkich typów nowotworów umożliwi w przyszłości wnioskowanie o refundację leku dla większej grupy chorych, czemu powinno towarzyszyć obniżenie ceny przez producenta. To z kolei stanowi kwestię zasadniczą w negocjacjach z każdym płatnikiem.¹⁶²

Rysunek 8. Schemat badania koszykowego zaprojektowanego w celu oceny skuteczności leku w leczeniu chorych na różne typy nowotworów będących nosicielami tej samej mutacji genowej. Białą kropką oznaczono wspólną mutację genową



Źródło: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, <https://www.mskcc.org/blog/clinical-trial-shows-promise-basket-studies-drugs>.

Kolejną kwestią dywersyfikującą przeciwnowotworowe leki sieroce od pozostałych leków sierocych jest rozwój oporności na te leki, wywołujący specyficzne implikacje ekonomiczne. Jego zrozumienie wymaga kolejnych badań nad wpływem komutacji i innych czynników molekularnych na kontrolę choroby. Implikacje kliniczne i ekonomiczne są również związane z mniejszym zróżnicowaniem pod względem mutacji genowych, które cechuje rzadko występujące nowotwory.¹⁶³ Nie ulega wątpliwości, że aby zwiększyć liczbę badań naukowych oraz

¹⁶² B.A. Conley i wsp., Implications and opportunities of precision medicine in rare malignancies. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2016.

¹⁶³ A.F. Schott, J.J. Welch, C.F. Verschraegen i wsp., The National Clinical Trials Network: conducting successful clinical trials of new therapies for rare cancers. Semin. Oncol. 2015; 42:731 – 739.

usprawnić ich koordynację niezbędne są konsorcja i sieci badawcze w skali globalnej, bazujące na partnerstwie pomiędzy przemysłem i administracją państwową. Tylko w taki sposób medycyna będzie mogła stawić czoła naukowemu i ekonomicznemu wyzwaniu jakie stanowią nienowotworowe choroby rzadkie i rzadkie nowotwory.

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka, Lek. med. Rafał Zyśk, MBA

Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

Jest wiele powodów, dla których problematyka związana z wprowadzaniem do obrotu leków sierocych, ich oceną ekonomiczną w procesie refundacyjnym oraz finansowaniem staje się coraz bardziej widoczna we współczesnych systemach opieki zdrowotnej. W szczególności dotyczy to leków, które mają zastosowanie w terapii rzadkich chorób o ciężkim przebiegu i zagrażających życiu skutkach zdrowotnych. Dlatego też często jakakolwiek wartość terapeutyczna wyróżnia je na tle braku dostępnych opcji leczniczych.

Pomimo, że udział wydatków na leki sieroce w budżetach płatników publicznych nie stanowi bardzo wysokiego odsetka i mieści się w zależności od kraju w przedziale 1% - 4,6%, w ostatnich latach nasiliła się debata publiczna koncentrująca się głównie na dwóch problemach dotyczących tego obszaru ochrony zdrowia.¹⁶⁴ Pierwszym z nich jest problem bardzo wysokich cen niektórych leków sierocych, a drugim brak efektywności kosztowej przy zastosowaniu standardowej metodyki oceny opłacalności. W konsekwencji, jednym z kluczowych kryteriów podejmowania decyzji refundacyjnych stała się pozytywna rekomendacja instytucji odpowiedzialnej za ocenę technologii medycznych, poprzedzona szczegółową oceną kliniczną i niekiedy ekonomiczną. Zakładając, że właściwym jest egalitarny podział środków płatnika przeznaczanych na leczenie chorób rzadkich i pozostałych chorób, nadal wyzwaniem pozostaje efektywna selekcja i optymalna ocena tych technologii medycznych, które mogą w sposób istotny poprawić stan zdrowia osób cierpiących na choroby występujące bardzo rzadko oraz znacząco wydłużyć czas przeżycia chorych w stanach zagrożenia życia. Problem oceny rejestrowanych w coraz większej liczbie leków sierocych, spowodował poszukiwanie przez rządowe instytucje odpowiedzialne za ocenę technologii medycznych, nowych podejść do zarządzania dostępem do farmakoterapii chorób rzadkich.

Stosowany na potrzeby ustalania ceny, przez większość krajów europejskich, system cen referencyjnych nie stanowi już wystarczającego mechanizmu stabilizującego budżety płatników publicznych. W konsekwencji najbardziej rozwiniętym systemom refundacyjnym udało się wypracować nowoczesne rozwiązania w zakresie oceny leków sierocych takie jak: analiza wielokryterialna, krzywe akceptowalności w miejsce jednego progu opłacalności, specjalne kryteria oceny ze szczególnym uwzględnieniem wysoce niezaspokojonej potrzeby medycznej. Obecnie w UE trwają prace nad ujednoliceniem podejścia do oceny leków sierocych z wykorzystaniem przejrzystej analizy wielokryterialnej, uwzględniającej policzalne (umożliwiające kwantyfikację) i weryfikowalne kryteria. Równolegle do nowych metod oceny leków sierocych, niektóre kraje rozwinęły dedykowane tej grupie leków, bezpieczne dla płatnika mechanizmy finansowania. Wśród nich należy wymienić przede wszystkim wyodrębnione budżety (fundusze) dedykowane finansowaniu leków sierocych lub ultrasierocych (m.in. Szkocja, Włochy, Chorwacja), programy uwzględniające podział ryzyka czy międzynarodowe grupy zakupowe.

Określony w Polsce w 2016 r. kierunek reformy, wskazuje na wysoki priorytet jakim jest dla rządu większy dostęp chorych na choroby rzadkie do nowoczesnej farmakoterapii. Skierowany do konsultacji społecznych we wrześniu 2016 r. projekt nowelizacji ustawy refundacyjnej przewiduje, w przypadku wskazań ultrazadkich (stan kliniczny występujący nie częściej niż u 1 osoby na 50 000), możliwość przedłożenia przez producenta specjalnego uzasadnienia ceny leku, jeżeli nie posiada on refundowanego odpowiednika w danym wskazaniu.¹⁶⁵ Zgodnie z projektem, wszystkie leki nieposiadające refundowanego odpowiednika, nie będą podlegały już ocenie ekonomicznej, co stanowi radykalną zmianę w dotychczasowej polityce lekowej państwa. Jednocześnie projekt nie precyzuje zakresu danych, jakie powinno zawierać uzasadnienie ceny (przewiduje się późniejsze uregulowanie tej kwestii rozporządzeniem ministra zdrowia), co stanowi meritum proponowanej zmiany. Z drugiej strony opis uzasadnienia ceny leku stosowanego we wskazaniu rzadkim lub ultrazadkim uwzględniony został w opublikowanych przez AOTMiT we wrześniu 2016 r. wytycznych oceny technologii medycznych.¹⁶⁶ Zgodnie z ich treścią uzasadnienie ceny, oprócz informacji przekazywanych dotychczas we wniosku refundacyjnym, powinno zawierać:

164 P. Rollet, A. Lemoine, M. Dunoyer, Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Journal of Rare Disease* 2013, 8: 109.

165 <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12290204>

166 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_ha/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf

- przedstawienie aktywności biznesowej i badawczej (R&D) producenta w Polsce, UE i krajach EFTA,
- ocenę stopnia innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna, technologiczna),
- koszty badań i produkcji leku,
- planowane koszty marketingu po uzyskaniu refundacji.

Powyższe informacje wskazują na kierunek działań resortu zdrowia, jakim jest uwzględnianie w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych aktywności inwestycyjnej i marketingowej producenta na terytorium Polski. W świetle nowych wytycznych AOTMiT, wydaje się wysoce prawdopodobne, iż z powodu klauzuli poufności nakładanej przez producentów na niektóre informacje, praktyczne wykorzystanie uzasadnienia ceny będzie ograniczone. Podsumowując, ocena wartości dodanej leku sierociego oparta o uzasadnienie ceny istotnie różni się od rozwiązań przyjętych w innych krajach. Nadto, brak możliwości prawnych dla weryfikacji rzeczywistych kosztów poniesionych przez producenta na badania i produkcję leku sierociego skutkować będzie wysokim stopniem dyskrecjonalności podejmowanych decyzji.

W oparciu o analizę opublikowanego projektu oraz wnioski z przeglądu rozwiązań systemowych wdrożonych w wielu krajach, eksperci Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego sformułowali następujące rekomendacje, dotyczące optymalizacji zrównoważonego podejścia do finansowania innowacyjnych leków sierocych.

1. Doprecyzowanie zaproponowanych w projekcie nowelizacji ustawy o refundacji kryteriów, w zakresie uzasadnienia ceny leku stosowanego we wskazaniu ultraradkim. Umożliwienie kwantyfikacji kryteriów i weryfikacji wiarygodności analizowanych danych.
2. Opracowanie i wdrożenie na potrzeby procesu refundacyjnego transparentnej skali innowacyjności produktu leczniczego. Brak takiej skali uniemożliwia rzetelne porównywanie poziomów innowacyjności pomiędzy produktami.
3. Rozważenie wykorzystania algorytmu oceny wartości dodanej leku sierociego jako transparentnego narzędzia wspierającego podejmowanie decyzji. Byłoby to zgodne z zaleceniami grupy roboczej ds. dostępu do leków sierocych przy Komisji Europejskiej (Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal).
4. Doprecyzowanie wagi opinii Ministra Rozwoju w procesie refundacyjnym dotyczącym wskazania ultraradkiego. Leki stosowanego w takich wskazaniach produkowane mogą być przez niewielkie firmy nieposiadające żadnej działalności R&D na terytorium Polski.
5. Rozważenie utworzenia narodowego funduszu farmakoterapii chorób ultraradkich, finansowanego z budżetu państwa. W ramach wyodrębnionego budżetu finansowana powinna być w szczególności farmakoterapia nieonkologicznych chorób ultraradkich.
6. Ustawowe utworzenie sieci referencyjnych ośrodków leczenia rzadkich chorób nowotworowych w ramach projektowanych przepisów dotyczących sieci szpitali.
7. Utworzenie centralnych rejestrów klinicznych, w ramach których gromadzone będą dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii chorych na choroby rzadkie. Uzupełnianie rejestrów danymi powinno być obligatoryjne dla wszystkich świadczeniodawców posiadających umowę z płatnikiem publicznym.
8. Rozważenie wprowadzenia dodatkowych zachęt dla ośrodków badawczych na terytorium Polski prowadzących badania nad leczeniem chorób rzadkich.
9. Przeprowadzenie analizy porównawczej cen leków sierocych wynegocjowanych przez grupę zakupową Belgia-Holandia-Luksemburg z cenami wynegocjowanymi w Polsce. Rozważenie utworzenia nowej międzynarodowej grupy zakupowej z Polską w roli lidera grupy.

Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak

Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Rzadkich, Instytut Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka,

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego SPSK-1 Państwowej Akademii Medycznej w Szczecinie

Projekt jest elementem ożywionej dyskusji dotyczącej chorób rzadkich i ultrarzadkich, toczącej się w większości wysoko uprzemysłowionych krajów świata. Z dynamicznym rozwojem wiedzy medycznej oraz przemysłu farmaceutycznego przybywa bowiem cząsteczek/leków, które mogą być zastosowane w terapii nowych, dotychczas najczęściej nieuleczalnych chorób. Leki te z jednej strony wychodzą naprzeciw oczekiwaniom chorych i ich rodzin, z drugiej zaś strony bardzo często cena tych leków i/lub brak jednoznacznych danych dotyczących ich skuteczności budzi żywą dyskusję przede wszystkim odnośnie refundowania kosztów ich stosowania.

Moim zdaniem wprowadzenie do omawianego zagadnienia jest bardzo dobrze opracowane. Uwagę moją wzbudza jedynie kwestia częstości chorób ultrarzadkich (<1/50 000 mieszkańców, a w przypadku Kanady nawet <1/150 000 mieszkańców), ponieważ kraje anglosaskie najczęściej posługują się częstością <2/10 000 mieszkańców dla zakwalifikowania danej choroby jako ultraradkiej.

Bardzo interesujące są podane w tym opracowaniu modele oceny leków i wskazań do ich refundowania, również w innych krajach UE, zarówno o wysokim PKB/osobę (np. Niemcy, Francja), jak i PKB zbliżonym do Polski (Węgry), jak również w innych wysoko uprzemysłowionych krajach, np. Australia, Kanada. Moje zastrzeżenia budzi jedynie, podana za Hughes – Wilson, kwestia zasadności refundowania leków, nawet względnie tanich, których skuteczność jest mała lub wątpliwa, tym bardziej w przy braku jednoznacznych wyników badań klinicznych.

Bardzo interesujące jest przy tym podanie przez autorów opracowania, celowości opracowania nowych modeli opłacalności refundowania terapii chorób rzadkich, a przede wszystkim ultraradkich, np. w oparciu o krzywe opłacalności/ akceptowalności refundowania terapii danej choroby, w miejsce jednego „progu opłacalności”.

W pełni uzasadnione jest również wprowadzenie, na wzór chorób znajdujących się gestii Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradkich, rejestrów, obejmujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii danej choroby.

Reasumując, projekt p.t. „Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie”, opracowany przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia – Uczelnia Łazarskiego dotyczy bardzo istotnego zagadnienia jakim jest kwestia zakresu finansowania chorób rzadkich w Polsce. Projekt ten włącza się bowiem w nurt dyskusji na ten temat. Wartość tego projektu niewątpliwie podnosi przedstawienie różnych metod ujęcia tej kwestii, przedstawieniem modeli obowiązujących w innych krajach, przede wszystkim UE.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,

Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej. Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii
- Instytut M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowotwory, których współczynnik zachorowalności spełnia kryterium choroby o niewielkiej częstości występowania (tzw. choroby „rzadkie” lub „ultraradkie”) stanowią istotny problem zdrowotny. Uważa się, że mogą stanowić około 15-20% wszystkich chorób nowotworowych. Wspomniana grupa chorób jest poważnym problemem z kilku powodów.

W chorobach o niewielkiej częstości występowania bardzo trudne jest prowadzenie prospektywnych badań klinicznych, które są podstawą tworzenia zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nawet w przypadku organizowania wieloośrodkowych doświadczeń klinicznych włączenie odpowiedniej liczby chorych do badania wymaga często bardzo długiego czasu, co może mieć negatywny wpływ na ostateczne wyniki. Następstwem trudności w prowadzeniu prospektywnych badań jest brak możliwości określenia standardów rozpoznawania oraz leczenia i postępowanie w praktyce klinicznej ma często charakter empiryczny. Empiryczne podejście nie zawsze jest równoznaczne z postępowaniem prawidłowym. Wspomniane problemy są – w znacznym stopniu – uwarunkowane trudnościami pod względem określania właściwego rozpoznania (szczególnie – rozpoznanie patomorfologiczne) oraz wiarygodnego rejestrowania nowych zachorowań.

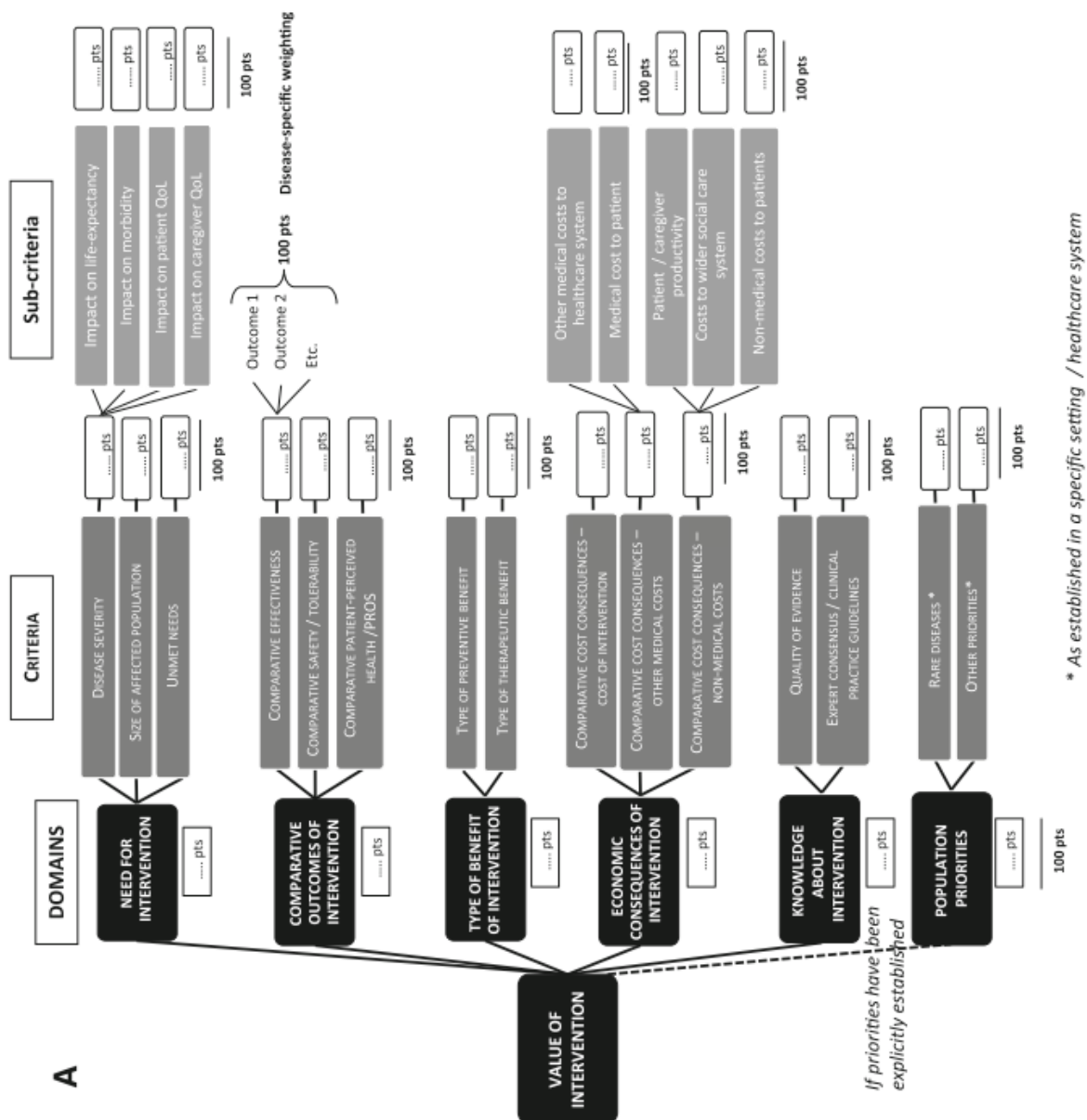
Procesy rejestracyjne nowych metod leczenia są w chorobach o niewielkiej częstości występowania trudniejsze w porównaniu do sytuacji częstych z uwagi na ograniczenia ilości oraz jakości naukowych dowodów. Przykładowo – prawdopodobieństwo zarejestrowania nowych leków jest o wiele większe w nowotworach pochodzenia nabłonkowego (raki) niż w mezenchymalnych (mięsaki). Dodatkowa trudność wynika – paradoksalnie – z ewolucji wiedzy na temat genetycznych i molekularnych uwarunkowań wielu nowotworów, która powoduje podział jednostek chorobowych na podtypy o różnej charakterystyce klinicznej i odmiennych wymaganiach w zakresie postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego. Przykładem jest niedrobnokomórkowy rak płuca, który – do niedawna – wydawał się chorobą jednorodną, a obecnie stanowi grupę nowotworów o różnym przebiegu klinicznym i wrażliwości na leczenie.

Następstwem trudności w określaniu zasad postępowania oraz podejmowania decyzji rejestracyjnych są problemy związane z uzyskaniem refundacji. Określenie wartości nowej metody leczenia i podjęcie decyzji o finansowaniu wymaga uwzględnienia – w stopniu większym niż dla chorób częstych – dodatkowych elementów, którymi jest – przykładowo – brak alternatywnej lub standardowej metody leczenia. Tworzenie algorytmów określania tzw. dodanej wartości jest w przypadku chorób rzadkich prawdziwym wyzwaniem i wymaga współpracy wielu specjalistów (zarówno klinicystów, jak i specjalistów w zakresie oceny technologii medycznych oraz farmakoekonomiki).

Raport pt. „Nowe podejście do oceny finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach unii europejskiej i na świecie” – opracowany przez Zespół Uczelni Łazarskiego – jest ważnym krokiem w kierunku zapewnienia właściwej oceny nowych metod leczenia chorych na nowotwory o niewielkiej częstości występowania. Opracowanie powinno stanowić podstawę dla dalszej dyskusji nad rozwiązaniami, które zapewnią większą dostępność nowych metod leczenia przy zachowaniu racjonalności decyzji refundacyjnych. Autorzy opracowania zwrócili uwagę na wiele ważnych aspektów chorób rzadkich i ultraradkich – przykładowo wskazali na konieczność wykorzystania nowoczesnych algorytmów oceny wartości nowych metod leczenia, ale również podkreślili zasadność prowadzenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w referencyjnych ośrodkach lub tworzenia centralnych rejestrów omawianych chorób. Niewątpliwą wartością opracowania jest również wykorzystanie przykładowych modeli, które są rozważane lub wdrażane do praktyki w innych krajach.

Mam nadzieję, że opracowanie „Nowe podejście do oceny finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach unii europejskiej i na świecie” przyczyni się do zwiększenia dostępności metod rozpoznawania i leczenia w nowotworach o niewielkiej częstości występowania oraz poprawienia rokowania chorych.

Załącznik 1. Narzędzie służące do oceny wartości technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich – EVIDEM v.3.0. Algorytm oceny ilościowej.



Źródło: Wagner 2015.

Załącznik 2. Nowoczesne rozwiązania wprowadzone na świecie w zakresie oceny i refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich. Źródło: Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia (opracowanie własne).

Kraj	Procedura refundacyjna dla leków stosowanych w chorobach rzadkich	Szczegóły procesu oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich	Ocena efektywności kosztowej leków stosowanych w chorobach rzadkich
Anglia (NICE)	Odrębna procedura leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach możliwa jest w ramach specjalnego programu koordynowanego przez NICE (Highly Specialised Technologies Programme). Z programu skorzystać mogą wyłącznie leki stosowane w bardzo rzadkich chorobach. Wyniki oceny przeprowadzonej w ramach programu stanowią jednocześnie rekomendacje NICE obowiązujące świadczeniodawców w ramach umów z płatnikiem publicznym (NHS England)	Podczas oceny leku stosowane są kryteria: - rodzaj choroby (including morbidity or clinical disability with current standards of care: wpływ na jakość życia opiekunów; aktualnie dostępne opcje terapeutyczne); - wpływ nowej technologii (skuteczność i bezpieczeństwo, wielkość korzyści terapeutycznych oferowanych chorym i opiekunom - jeśli dotyczy); - koszt dla NHS i PS (wpływ na budżet płatnika; wiarygodność danych ekonomicznych; instrumenty podziału ryzyka); - wartość dodana oferowana przez lek; - inne skutki finansowania nowej technologii (koszty lub oszczędności poza NHS i PSS); - wpływ na dostępność do świadczeń specjalistycznych (wymogi kadrowe i sprzętowe); Ocena ekonomiczna przeprowadzana jest również dla leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach	Ocena ekonomiczna przeprowadzana jest przez NICE również dla leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach (Highly Specialised Technologies Programme)
Szkocja (SMC)	Odrębne podejście do oceny leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach (< 1/50000). Od 2014 roku, zgodnie z nową procedurą, firmy farmaceutyczne mogą wnioskować o zwołanie posiedzenia specjalnego zespołu (Patient and Clinical Engagement, PACE group) z udziałem przedstawicieli pacjentów, ich opiekunów i ekspertów klinicznych. Członkowie zespołu szczegółowo omawiają kwestie niezaspokojonych potrzeb medycznych, poprawy jakości życia, ewentualnych podgrup chorych odnoszących największe korzyści z leczenia ocenianym lekiem. Wnioski z posiedzenia stanowią istotną przesłankę dla SMC, które wydaje finalną rekomendację.	Wnioskowany lek może być zakwalifikowany do następujących specjalnych kategorii: 1) lek stosowany w końcowej fazie życia; 2) lek sierocy; 3) lek ultrasierocy. Ocena leku przypisanego do 1 lub 2 kategorii odbywa się w zwykłej procedurze. Wniosek o refundację leku ultra-sierociego może być oceniany w specjalnej procedurze, w której SMC stosuje dodatkowe kryteria podejmowania decyzji. Brane są pod uwagę m.in. specyfika danego stanu klinicznego, wartość dodana leku, wpływ refundacji leku na system ochrony zdrowia, na świadczenia specjalistyczne i opiekunów. Koszt uzyskania QALY jest również obliczany, podejście jednak do wyboru metodologii i oceny ekonomicznej jest bardziej elastyczne, biorąc pod uwagę dostępne dane i specyfikę choroby.	Ocena ekonomiczna leków ultra-sierocych przeprowadzana jest przez SMC w sposób analogiczny do metodologii stosowanej przez NICE w Anglii.
Niemcy (IQWiG)	Brak dostępnych publicznie informacji na temat odrębnej procedury refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich jednak wprowadzono ustawowo pewne przywileje dla leków sierocych, których wartość sprzedaży rocznej jest niższa niż 50 mln. euro brutto.	Zgodnie z regulacją German Social Code, Book Five (SGB V), sekcja 35a, leki sieroce zawierające nowe substancje czynne posiadają w procesie oceny wczesnych korzyści terapeutycznych specjalny status. Zgodnie z formalnymi wymogami (SGB V, sekcja 35a, §1) dodatkowa korzyść terapeutyczna takich leków została już potwierdzona w procesie regulacji leku. Dowody na dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu do obowiązującego standardu postępowania nie muszą być przedkładane w procesie ubiegania się o refundację. G_BA określa jedynie zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych dla leków sierocych, za sprzedaży których przychody producenta nie przekraczają 50 mln. euro (z VAT), w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Leki sieroce, których sprzedaż roczna przynosi przychody przekraczające tę kwotę nie mogą skorzystać z ustawowych przywilejów.	Nawet w przypadku leków poddawanych ocenie ekonomicznej ani analiza użyteczności kosztów ani analiza efektywności kosztów nie odgrywają istotnej roli.

Kraj	Procedura refundacyjna dla leków stosowanych w chorobach rzadkich	Szczegóły procesu oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich	Ocena efektywności kosztowej leków stosowanych w chorobach rzadkich
Francja (HAS)	Brak dostępnych publicznie informacji na temat odrębnej procedury refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich.	Ocena kliniczna ekonomiczna leków przeprowadzana jest przez agendę rządową Haute Autorité Santé (HAS), jednak nie wyznaczono jednego, sztywnego programu opłacalności. W celu oceny prawdopodobieństwa efektywności kosztowej wykorzystywane są krzywe akceptowalności z różnymi progami opłacalności. Bardzo elastyczne wytyczne przeprowadzania oceny ekonomicznej umożliwiają zastosowanie różnych typów analiz w ramach uzasadnienia wniosku o refundację leku stosowanego w chorobie rzadkiej.	Elastyczne wytyczne przeprowadzania oceny ekonomicznej umożliwiają zastosowanie różnych typów analiz w ramach uzasadnienia refundacji leku stosowanego w chorobie rzadkiej.
Kanada (CADTH, pCODR)	Brak dostępnych publicznie informacji na temat odrębnej procedury refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich.	Względem leków ultra-sierocych stosowane są standardowe wnioski refundacyjne. Ocena ekonomiczna leków sierocych przeprowadzana jest tak jak dla dlapozostałych leków.	Ocena ekonomiczna leków sierocych przeprowadzana jest tak jak dla pozostałych leków.
Kanada Ontario (DRD Working Group)	Odrębne zasady refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich (terytorium prowincji Ontario) wprowadza własne. Leki te poddawane są odrębnej procedurze oceny przeprowadzanej przez Drugs for Rare Diseases Working Group.	Procedura oceny podzielona jest na 7 etapów. Ocena ekonomiczna leków spełniających kryterium leku stosowanego w chorobie rzadkiej (<1/150 000 żywych urodzeń/rok) nie jest przeprowadzana. Pozostałe leki uznaje się za efektywne, jeśli koszt uzyskania QALY nie przekracza 40.000\$ - 60.000\$.	Ocena ekonomiczna leków spełniających kryterium leku stosowanego w chorobie rzadkiej nie jest przeprowadzana przez DRD Working Group. Pozostałe leki uznaje się za efektywne jeśli koszt uzyskania QALY nie przekracza 40.000\$ - 60.000\$.
Australia (PBAC, LSPD)	Nieefektywne kosztowo (w ocenie PBAC) leki stosowane w chorobach rzadkich mogą być finansowane w ramach specjalnego programu (Life Saving Drugs Program, LSPD), posiadającego wyodrębniony budżet. Względem leków sierocych może być dodatkowo stosowana zasada „rule of rescue” pod warunkiem że lek spełnia 4 poniższe kryteria: - Nie jest dostępna w Australii lekowa ani nielekowa opcja terapeutyczna; - Stan kliniczny chorych jest ciężki, postępujący i może skutkować przedwczesnym zgonem chorego; - Stan kliniczny, w którym nowy lek ma zastosowanie dotyczy bardzo niewielkiej liczby chorych; - Oceniany lek sieroczy uznany został za leczenie ratunkowe chorych we wnioskowanym stanie klinicznym i oferuje istotną poprawę stanu klinicznego chorych.	PBAC oceniając wniosek o finansowanie leku w ramach LSDP i formułując rekomendację dla ministerstwa zdrowia, bierze pod uwagę dodatkowe kryteria. Stosowane są również szczegółowe wymogi dotyczące bieżącego monitorowania skuteczności, które muszą być spełnione w przypadku finansowania leku w LSDP.	Nawet dla leków sierocych spełniających kryteria „rule of secure” PBAC przeprowadza ocenę efektywności kosztowej. Leki uznane przez PBAC za nieefektywne kosztowo mogą być ponownie ocenione pod kątem finansowania ich w ramach programu LSDP.

Spis rysunków

Rysunek 1. Procedura przyznawania statusu (desygnacji) leku sierocego w EMA w latach 2011 – 2015	14
Rysunek 2. Nowe cząsteczki, którym przyznano w EMA status leku sierocego (zarejestrowane i niezarejestrowane w UE) w latach 2000 – 2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC	15
Rysunek 3. Leki sieroce zarejestrowane w UE w latach 2000 – 2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC	15
Rysunek 4. Technologie wykorzystane w lekach sierocych w latach 2000 – 2015 w podziale na grupy terapeutyczne. ATC	16
Rysunek 5. Kluczowe zmiany organizacyjno – prawne wprowadzane w obszarze leków sierocych na świecie w okresie 1970 – 2012	17
Rysunek 6. Udział Włoch na tle innych państw UE w ocenie leków sierocych	40
Rysunek 7. Odsetek poszczególnych grup w ramach nowotworów rzadkich ogółem wg RARECARE	49
Rysunek 8. Schemat badania koszykowego zaprojektowanego w celu oceny skuteczności leku w leczeniu chorych na różne typy nowotworów będących nosicielami tej samej mutacji genowej. Białą kropką oznaczono wspólną mutację genową	61

Bibliografia

Źródła drukowane:

- Azie N., Vincent J. Rare diseases: the bane of modern society and the quest for cures. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Sierpień; 92(2).
- Banta H.D. Metody HTA, finansowanie procedur wysokospecjalistycznych i inne zagadnienia polityki zdrowotnej. Raport TNO PG/VGZ 2002.003 Raport 3 Numer projektu 011.41053.
- Beauchamp T.L. Zasady etyki medycznej. Książka i Wiedza, Warszawa 1996.
- Conley B.A. i wsp. Implications and opportunities of precision medicine in rare malignancies. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2016.
- Connock M., Burls A., Frew E. i wsp. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006.
- Cook T., Data protection and market exclusivities for pharmaceuticals in the EU. *Pharmaceuticals Policy and Law* 2014, Vol. 16.1.
- Coppola A., Di Capua M., Di Minno M.N.D. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues, *J Blood Med*. 2010.
- Desser A.S. Prioritizing treatment of rare diseases: a survey of preferences of Norwegian doctors. *Soc Sci Med*. 2013.
- Desser A.S., Gyrd-Hansen D., Olsen J., Grepperud S., Kristiansen I. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ* 2010.
- Desser A.S., Olsen J.A., Grepperud S., Eliciting preferences for prioritizing treatment of rare diseases: the role of opportunity costs and framing effects. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31 (11).
- Dilla T., Lizán L., Paz S. i wsp. Do new cancer drugs offer good value for money? The perspective of oncologists, payers, patients, and general population. *Value in Health* 17 (2014).
- Dragojlovic N., Rizzardo S., Bansback N. i wsp. Challenges in measuring the societal value of orphan drugs: insights from a canadian stated preference survey. *Patient*. 2015; 8(1).
- Drummond M.F., Wilson D.A., Kanavos P. i wsp. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1).
- Dupont A.G., Van Wilder P.B. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *British Journal of clinical pharmacology*. 2011; 71(4).
- Ferrario A., Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. *EMiNet*, Brussels, Belgium 2013.
- Ferre F., de Belvis A.G., Valerio L. i wsp. Italy: Health system review. *Health Syst Transit*. 2014; 16 (4).
- Fleck L.M. Fair funding of extraordinarily expensive medication. *Bioethics Forum/2011/Volume 4/No. 3*.
- Gammie i wsp. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS ONE* 10 (10).
- Gatta G. i wsp. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov; 47 (17).
- Geissler J., Oliver K., Weinman A. Mapping out the similarities and differences between rare cancers and rare diseases 2015-2016. *EURORDIS*, 21 November 2015.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Chapter 5: Benefit assessment of pharmaceuticals according to a SGB V G.B. (G-BA). 2011.
- Goetghebeur M.M., Wagner M., Khoury H. i wsp. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Mak*. 2012; 32(2).
- Henrard S. Negotiating prices of drugs for rare diseases. *Bulletin of the World Health Organization*. Article ID: BLT.15.163519.
- Hughes-Wilson W., Palma A., Schuurman A., Simoens S. Paying for the orphan drug system: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012.
- Hugosson K., Engstrom A. Threshold value for a QALY-correlation with disease severity and decision uncertainty. *Value Health*. 2008; 11(3).
- Iskrov G.G., Raycheva R.D., Stefanov R.S. Insight into reimbursement decision making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med*. 2013;55 (3-4).
- Jørgensen J., Kefalas P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of Market Access & Health Policy* 2015, 3.
- Kalo Z. i wsp. HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries. *Health Economics*. Vol. 25. Luty 2016.
- Karpa W. Alternatywna metoda kalkulacji prognozy efektywności kosztowej w analizie farmakoekonomicznej na przykładzie grupy chorób niedokrwiennych serca. *Metody ilościowe w badaniach ekonomicznych*. Tom XV/4, 2014.
- Kockaya G., Wertheimer A.I., Kilic P., Tanyeri P. i wsp. An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. *Value in Health Regional*

Issues 2014.

- Komisja Europejska, Dyrekcja Generalna ds. zdrowia i ochrony konsumentów. Konsultacje publiczne - rzadkie choroby: wyzwania stojące przed Europą. 2008.
- Linley W., Hughes D. Societal views on NICE, CDF and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Econ.* 2013;22(8).
- Logviss K., Krievins D., Purvina S. Impact of orphan drugs on Latvian budget. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016).
- McCabe C., Claxton K., Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity? *British Medical Journal* 2005; 331 (7523).
- MCDA for HTA in action: leveraging experience from Europe and Latin America. Panel presented at the Health Technology Assessment International (HTAi) 12th Annual Conference, 15–17 June 2015: Oslo; 2015.
- Meads D.M., McCabe C., Hulme C.T. i wsp. Cost-Utility of Cancer Therapies – the „Cost” of Different Utility Generation Strategies. *Value in Health* 17 (2014).
- Meekings K.N., Williams C.S.M., Arrowsmith J.E. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today Volume 17, Numbers 13/14 July* 2012.
- Morgane M., Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review Pharmacoeconomics Outcomes Research.* 2012;12(1).
- National Academy of Sciences, Institute of Medicine. Profile of rare diseases. In: Field MJ, Boat MF, editors. *Rare diseases and orphan products: accelerating research and development.* Washington (DC): The Academy; 2013.
- Natz A., Campion M.G. Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare reform. *Farneconomia. Health economics and therapeutic pathways.* 2012; 13(2).
- Ofierska-Sujkowska G. Finansowanie leczenia chorób rzadkich w Polsce. Praca doktorska. Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasiński. Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski. Warszawa 2013.
- Putzeist M. Marketing Authorization of New Medicines in the EU: Towards Evidence-Based Improvement, Utrecht: Utrecht University Press, 2013.
- Remuzat C., Toumi M., Falissard B. New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part 1- Overview of new drug regulations in France. *Journal of Market Access & Health Policy.* 2013;1.
- Rollet P., Lemoine A., Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Journal of Rare Disease* 2013, 8.
- Rosenburg-Yunger Z.R.S., Daar A.S., Thorsteinsdottir H. i wsp. Priority setting for orphan drugs: An international comparison. *Health Policy.* 2011; 100 (1).
- Sassi F., Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technology Assessment* 2001.
- Schott A.F., Welch J.J., Verschraegen C.F. i wsp. The National Clinical Trials Network: conducting successful clinical trials of new therapies for rare cancers. *Semin. Oncol.* 2015; 42.
- Shillcutt S.D. i wsp. Cost-Effectiveness in Low- and Middle-Income Countries: A Review of the Debates Surrounding Decision Rules. *Pharmacoeconomics* 2009; 27.
- Smith M., Berger M.L., Binglefors K. i wsp. Healthcare, Cost, Quality and Outcomes. *ISPOR Book of Terms.* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2003.
- Szegedi M. Financing of medicines for treatment of rare diseases of the nervous system. Orphan drugs in rare neurological diseases. *Ideggyogy Sz.* 2016 Styczeń. 30; 69 (1-2).
- Tordrup D., Tzouma V., Kanavos P. Orphan drug considerations in health technology assessment in eight european countries. *Rare diseases and orphan drugs. An International Journal of Public Health.* July 2014, Volume 1, Number 3.
- Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies and Context-Specific Adaptation. *PharmacoEconomics.* Published on line: 07 Nov. 2015.
- Wagner M., Khoury H., Willet J. i wsp. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating
- Walker A. Challenges in using MCDA for reimbursement decisions on new medicines? *Value in health* 19 (2016).
- Winquist E., Bell C.M., Clarke J.T.R. i wsp. An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases. *Value in Health*, Volume 15, Issue 6, September – October 2012.
- Zelei T., Molnár M.J., Szegedi M. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016).
- Zyśk R., Niewada M. Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego – specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013, tom 9, nr 2.

Źródła elektroniczne:

- „Families” and List of Rare Cancers. Rare Cancers Europe 2016 <http://www.rarecancerseurope.org/>
- About-Rare-Cancers/Families-and-List-of-Rare-Cancers.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/>.
- Barham. Orphan Medicines: Special Treatment Required. 2012. <http://www.2020health.org/2020health/Publications/publications-2012/Orphan-Drugs.html>.
- Behjati S., Tarpey P.S. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Dec; 98(6): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841808/>.
- Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure
- Consortium. <http://www.bbmri-eric.eu>.
- Council Recommendation on an action in the field of rare diseases of 8 June 2009. <http://eur-lex.europa>.
- ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases <http://www.erare.eu/> Pobrano: 01.10.2016 r.
- eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF Pobrano: 01.10.2016 r.
- European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment - ExPO-r-Net. <http://www.expornet.eu/>.
- EURORDIS position on rare disease research. 2012. http://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf Pobrano: 01.10.2016 r.
- Ferre P. Pharmaceutical pricing and reimbursement in Spain. Konferencja PPRI. Wiedeń, 28 września 2011. http://whocc.goeg.at/Downloads/Conference2011/PraesentationenPPRIKonferenz/Day2_morning-Sitzungssaal_0945_Ferre.pdf
- general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b.
- HORIZON 2020T. he EU Framework Programme for Research and Innovation. <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/>.
- <http://annonc.oxfordjournals.org/>.
- <http://apps.who.int/medicinedocs/>.
- <http://ec.europa.eu/>.
- <http://eur-lex.europa.eu/>.
- <http://mapbiopharma.com/blog/news/news-france/2016/guidance-letter-for-ceps-to-negotiate-drug-prices-with-manufacturers/>.
- <http://news.scotland.gov.uk/News/-40m-for-new-medicines-10e4.aspx>.
- http://www.afar.asso.fr/index.php?option=com_view&Itemid=34&articleid=116&table=mos_ydea_article_articles&task=view.
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/giornata-delle-malattie-rare-il-ruolo-dei-pazienti-l%E2%80%99impegno-di-aifa>.
- http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2016-05-30_orphan_drugs_in_italy_30_maggio_2016.pdf.
- <http://www.aotm.gov.pl/>.
- <http://www.dzienchorobrzadkich.pl/>
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf.
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- <http://www.eurobiobank.org/>.
- http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf.
- <http://www.g-drg.de/cms/>.
- <http://www.gov.scot/Publications/2015/12/9056/6>.
- <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Isdp-criteria>.
- <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2015/02/weodata/index.aspx>.
- http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/SINATS/FdD/GT7/Tab1/SiNATS_MedicamentosOrfaos_20150408.pdf.
- <http://www.magazine.pamplin.vt.edu/spring13/orphandrugtimeline.png>.
- <http://www.nauka.gov.pl/aktualnosci-ministerstwo/o-biobankach-w-mnisw.html>.
- <http://www.pancare.eu/>.
- <http://www.phrma.org/press-release/phrma-and-the-als-association-report-more-than-560-medicines-in-development-for-rare-diseases>.

- <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw.pdf>.
- <http://www.rarecare.eu/>.
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301512016221>.
- http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.
- <http://www.who.int/whosis/whostat2006YearsOfLifeLost.pdf>.
- <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12290204>.
- <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/printable-files/pbacg-book.pdf>.
- <https://www.evidem.org/the-evidem-collaboration/>.
- https://www.gkv-spitzenverband.de/english/statutory_health_insurance/amnog___evaluation_of_new_pharmaceutical/amnog___evaluation_of_new_pharmaceutical_1.jsp#lightbox.
- <https://www.mskcc.org/blog/clinical-trial-shows-promise-basket-studies-drugs>.
- <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance>.
- International Rare Cancers Initiative. <http://www.irci.info/>.
- International Rare Diseases Research Consortium. <http://www.irdirc.org/>.
- Komunikat Prasowy Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w sprawie procedury EMA/CHMP/780275/2014 z dn. 22.01.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002633/WC500167424.pdf.
- Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products (MoCA) <http://www.eurordis.org/content/moca>.
- Ministry of health, social services and equality. <http://www.msssi.gob.es/>.
- New recommendation for a CAVOMP Information Flow. <http://www.eucerd.eu/?p=1699>.
- New recommendations to improve social care for rare diseases. EURORDIS, 2016. <http://www.eurordis.org/news/new-recommendations-improve-social-care-rare-diseases>.
- Nice Citizens Council Report - Ultra Orphan Drugs. National Institute for Clinical Excellence, London. 2004. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport04UltraOrphanDrugs.pdf>.
- Paediatric investigation plans. EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/>.
- Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. Paris: OECD Publishing, 2013. OECD Health Working Paper No. 63. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP\(2013\)4&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP(2013)4&docLanguage=En).
- Scottish Medicines Consortium: Guidance to Manufacturers for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). Supplement on medicines for end of life and very rare conditions. November 2015. http://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_guidance_and_forms/Templates-Guidance-for-Submission/Templates-Guidance-for-Submission.
- SIOPe - European Society for Paediatric Oncology <https://www.siope.eu/>.
- SPECTAcOLOR biomarker screening platform offers improved access to clinical trials for patients with colorectal cancer. EORTC. <http://www.eortc.org/news/spectacolor-biomarker-screening-platform-offers-improved-access-to-clinical-trials-for-patients-with-colorectal-cancer/>.
- The Voice of 12 000 patients. EURORDIS, 2009. http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf.
- www.eucerd.eu.
- www.ispor.org/regional_chapters/Slovakia/documents/2012_hta-Slovakia-Tomek%20.pdf.

Dokumenty:

- Decyzja Komisji Europejskiej z dn. 19.11.2014 r., C(2014)8917 w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego „Ketoconazole HRA - ketoconazole”.
- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. The Lancet on line. August 27, 2015.
- IQWiG. General Methods - version 4.0 of 23.09.2011: IQWiG; 2011.
- Projekt ustawy z dnia 21 września 2016 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- Raport Komisji Europejskiej. Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products – state of play 2015.
- Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), EMA/COMP/15893/2009. Final, 2.03.2010.
- Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe : Part V - Activities in EU Member States and other European countries in the field of rare diseases. EUCERD 2014.
- Rozporządzenie 141/2000/WE.
- Rozporządzenie 726/2004 (WE) Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31.03.2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1., dalej Rozporządzenie 726/2004.)
- Rozporządzenie Komisji (WE) NR 847/2000 z dn. 27.04.2000 r. ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej”, (Dz.U. L 103/5 z 28.04.2000, s. 71).
- Rozporządzenie Komisji z dnia 27.04.2000 r. ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej” (Dz.U. L 103/5 z 28.04.2000, s. 71, dalej Rozporządzenie (WE) 847/2000).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 2 listopada 1998 r. w sprawie wykazu wysokospecjalistycznych procedur medycznych finansowanych z budżetu państwa oraz zasad i trybu udzielania tych świadczeń (Dz.U. 1998 nr 140 poz. 910 z późn. zm.).
- Wyrok Sądu z 4.07.2013 w sprawie T-301/12 Orphacol.
- Wyrok Sądu z dn. 22.01.2015 w sprawie T-140/12 Teva przeciwko EMA oraz Wyrok Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej z dn. 3.03.2016 r. w sprawie C-138/15 Teva przeciwko EMA.
- Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eucerd_centresexpertise_en.pdf Pobrano: 01.10.2016 r.



Wydawnictwo Uczelni Łazarskiego

ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa Polska

+ 48 /22/ 54-35-450, + 48 /22/ 54-35-410

wydawnictwo@lazarski.edu.pl

www.lazarski.pl

ISBN: 978-83-64054-50-1