



Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych

KIERUNKI ZMIAN



IZMOZ | INSTYTUT ZARZĄDZANIA
W OCHRONIE ZDROWIA

Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych

KIERUNKI ZMIAN

© Copyright by Uczelnia Łazarskiego
Warszawa 2016

ISBN: 978-83-64054-77-8

Autorzy: Rafał Żyśk, dr Małgorzata Gałązka-Sobotka, Mateusz Mądry, Marta Piórkowska

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

Raport jest podstawą konferencji naukowo-eksperckiej pt. "Wczesny dostęp do onkologicznych leków innowacyjnych – propozycje rozwiązań systemowych", projekt zrealizowany dzięki wsparciu: AbbVie Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., MSD Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1.	WSTĘP
2.	PROGRAMY PRZYSPIESZAJĄCE PROCES REJESTRACJI NOWEGO LEKU W FDA
3.	PROGRAMY PRZYSPIESZAJĄCE PROCES REJESTRACJI NOWEGO LEKU W EMA
3.1.	Warunkowe dopuszczenie do obrotu
3.1.1.	Podstawy prawne
3.1.2.	Wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu
3.1.3.	Spełnienie wymagań dotyczących warunkowego dopuszczenia do obrotu
3.1.4.	Doradztwo EMA przed złożeniem wniosku
3.1.5.	Ocena wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu przez Komitet
3.1.6.	Odnowienie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
3.1.7.	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu niepodlegające szczególnym zobowiązaniom
3.2.	Procedura przyspieszonej oceny
3.2.1.	Podstawy prawne
3.2.2.	Uzasadnienie zastosowania przyspieszonej oceny
3.2.3.	Dialog z EMA przed wszczęciem przyspieszonej oceny
3.3.	Program Adaptive Pathways
3.3.1.	Przyczyny poszukiwania optymalnej procedury rejestracyjnej
3.3.2.	Definicja Adaptive Pathways
3.3.3.	Podstawy prawne
3.3.4.	Realizacja programu
4.	WCZESNY DOSTĘP DO LEKÓW NIEZAREJESTROWANYCH
4.1.	Regulacje unijne
4.1.1.	Programy compassionate use
4.1.2.	Treatment on named-patient basis
4.2.	Wielka Brytania
4.3.	Szwajcaria
4.4.	Francja
4.4.	Australia
5.	WCZESNY DOSTĘP DO LEKÓW ZAREJESTROWANYCH I SYSTEMOWO NIEREFUNDOWANYCH
5.1.	Wielka Brytania
5.2.	Australia
5.3.	Holandia
5.4.	Niemcy
5.5.	Czechy
5.6.	Kanada
6.	KORZYŚCI I OGRANICZENIA MECHANIZMÓW WCZESNEGO DOSTĘPU
7.	REKOMENDACJE DLA POLSKI
8.	KOMENTARZ
9.	SPIS TABEL
10.	SPIS RYSUNKÓW
11.	PIŚMIENNICTWO

1. WSTEP

Zmiany demograficzne w populacji europejskiej spowodują w najbliższych latach poważny wzrost liczby nowych zachorowań na choroby nowotworowe. W Polsce, gdzie rocznie odnotowuje się około 153 tys. nowych przypadków, rosnące trendy zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych stanowią następstwo zmian związanych z ekspozycją na czynniki rakotwórcze w tym, w dużej mierze, na dym tytoniowy. Nowotwory złośliwe odpowiadają za około 95 tys. zgonów rocznie, a więc stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce (Krajowy Rejestr Nowotworów, 2012).

Aby poradzić sobie z tym wyzwaniem, społeczeństwa będą musiały wypracować nowe podejście do zapobiegania i leczenia raka, uwzględniając zachodzące zmiany w zakresie opracowywania i wdrażania innowacyjnych leków przeciwnowotworowych o największej wartości dodanej. Wymagające i czasochłonne procesy dopuszczania do obrotu leków innowacyjnych, długotrwałe procedury refundacyjne oraz niepokojące trendy epidemiologiczne w zakresie chorób nowotworowych spowodowały konieczność poszukiwania przez instytucje administrujące systemami ochrony zdrowia rozwiązań, które umożliwią znacznie szybszy dostęp do nowych metod leczenia dla ciężko chorych pacjentów. Krytyka tradycyjnego modelu rejestracji produktów leczniczych odnosząca się między innymi do braku oceny efektywności kosztowej i nieuwzględniania najnowszych doniesień naukowych spowodowała konieczność poszukiwania nowych rozwiązań. Dynamiczny rozwój medycyny pozwala coraz lepiej rozumieć mechanizmy patofizjologiczne chorób, co prowadzi do większej indywidualizacji terapii i identyfikacji podgrup chorych kwalifikujących się do leczenia danym produktem leczniczym. Tym samym, standardowe, randomizowane badania kliniczne - dzisiejsza podstawa dla rejestracji, będą w najbliższej przyszłości trudno osiągalne z uwagi na niewielkie grupy chorych, a uszczegółowienie wiedzy o leku będzie mogło nastąpić dopiero po jego dopuszczeniu do obrotu.

Pożądaný kierunek zmian wpisuje się jednocześnie w oczekiwania społeczne i stanowi odpowiedź na presję wywieraną przez organizacje pacjentów na rządy państw. Jednak, aby utrzymać kontrolę nad finansami płatników publicznych w większości przypadków programy wczesnego dostępu (ang. *early access schemes*) zostają ograniczone jedynie do leków o najwyższej wartości dodanej oraz są dedykowane przede wszystkim chorym na schorzenia zagrażające życiu o wysokim ryzyku progresji choroby. W niektórych krajach zdecydowano się na ograniczenie programów wczesnego dostępu wyłącznie do grup ciężko chorych, w których występuje pilna i wysoce niezaspokojona potrzeba kliniczna (brak na terytorium kraju dostępnej alternatywy terapeutycznej).

W przypadku obiecujących leków, które nie zostały jeszcze zarejestrowane, wczesny dostęp najczęściej przybiera formę programów *compassionate-use*, w ramach których leki przekazywane są nieodpłatnie przez zainteresowanych producentów. Wczesny dostęp do innowacyjnych leków, które zostały już zarejestrowane ma na celu skrócenie okresu oczekiwania ciężko chorych (od daty rejestracji do czasu refundacji leku) na lek, dla którego nie ma żadnej alternatywy terapeutycznej. W związku z niezwykle istotną rolą jaką odgrywa czas oczekiwania na leczenie w onkologii, programy wczesnego dostępu dotyczą najczęściej leków przeciwnowotworowych. W niektórych krajach implementowane są rozwiązania bazujące na wyodrębnionym budżecie płatnika na systemowo nier refundowane leki przeciwnowotworowe (np. Cancer Drugs Fund w Wielkiej Brytanii) lub specjalne programy redukujące poziom niepewności związany z aspektami klinicznymi (programy *coverage with evidence development* w Australii, Francji, Holandii i Kanadzie) czy aspektami ekonomicznymi (ang. *financial risk-sharing schemes*).

Rosnące koszty badań i wprowadzenia na rynek leków innowacyjnych determinujące wysokie ceny nowych terapii stają się coraz częściej przyczyną restrykcyjnej selekcji nowych leków przez ubezpieczycieli, również w ramach mechanizmów wczesnego dostępu. Oprócz wymogu wykazania w badaniach korzyści istotnych klinicznie, na potrzeby selekcji, liczne państwa wprowadziły wymóg weryfikacji efektywności kosztowej. W związku z ograniczeniami, z którymi wiąże się stosowanie jednostki QALY (ang. *quality adjusted life years*) coraz częściej wykorzystywanym rozwiązaniem stają się algorytmy oceny wartości dodanej leku. Narzędzia te przyjęły się z sukcesem w brytyjskim i szwajcarskim systemie ochrony zdrowia. W 2015 roku naprzeciw oczekiwaniom ubezpieczycieli i płatników wyszły największe onkologiczne towarzystwa naukowe: Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ESMO) i Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO), publikując propozycje własnych algorytmów oceny leku przeciwnowotworowego. W tym samym roku opublikowana została również wspólna propozycja algorytmu, stworzonego przez ekspertów polskich onkologicznych towarzystw naukowych (PTOK, PTO).

Równolegle do rozwiązań prawnych ukierunkowanych na szybszy dostęp chorych do najbardziej wartościowych terapii, wdrażanych przez liczne państwa, prowadzone są działania na poziomie unijnym mające na celu przyspieszenie dopuszczenia do obrotu najwyższej ocenionych innowacyjnych technologii medycznych. Debata na arenie europejskiej dotycząca konieczności zagwarantowania pacjentom nieograniczonego i szybkiego dostępu do innowacyjnych terapii trwa już od wielu lat. Zgodnie

z art. 168 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej przy określaniu i urzeczywistnianiu wszystkich polityk i działań Unii należy zapewnić wysoki poziom ochrony zdrowia ludzkiego. Jak wskazują Konkluzje Rady Unii Europejskiej w sprawie innowacji dla dobra pacjentów działanie Unii, które ma uzupełniać polityki krajowe, ma na celu poprawę zdrowia publicznego¹. Unia ma zachęcać do współpracy między państwami członkowskimi w dziedzinie zdrowia publicznego oraz, jeśli to konieczne, wspierać ich działania, a także w pełni szanować obowiązki państw członkowskich w zakresie organizacji i świadczenia usług zdrowotnych i opieki medycznej oraz przeznaczania zasobów na te działania. W wyżej przywołanych Konkluzjach, Rada zwróciła się do państw członkowskich oraz Komisji Europejskiej o wymianę poglądów na temat tego, jak skutecznie wykorzystać istniejące unijne narzędzia regulacyjne dotyczące przyspieszonej procedury oceny, warunkowego dopuszczenia do obrotu oraz dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, a także na temat skuteczności i wpływu tych narzędzi, przy jednoczesnym zagwarantowaniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa pacjentów. Podkreśliła również potrzebę debaty nad krajowymi inicjatywami w zakresie dostępu pacjenta do innowacyjnych leków na wczesnym etapie oraz nad możliwością intensywniejszej wymiany informacji i współpracy w zakresie indywidualnego stosowania, aby jak najbardziej poprawić dostęp chorych z całej UE do innowacyjnych leków. Wskazano także konieczność współpracy w zakresie oceny technologii medycznych pomiędzy krajowymi organami regulacyjnymi, organami odpowiedzialnymi za ocenę technologii medycznych, EMA i siecią ds. oceny technologii medycznych (EuNETHTA) na wszystkich etapach „cyklu życia” produktów, nie umniejszając niezależności i odnośnych uprawnień związanych z procesami regulacyjnymi i z procesem oceny technologii medycznych.

W opinii Rady Unii Europejskiej innowacje w opiece zdrowotnej mogą się przyczynić do zdrowia i dobrostanu obywateli dzięki dostępowi do innowacyjnych produktów, usług i leczenia, które mają wartość dodaną w stosunku do już istniejących, i mogą również prowadzić do bardziej efektywnych sposobów organizowania i monitorowania prac w sektorze zdrowia oraz zarządzania nimi, a także do poprawy warunków pracy personelu medycznego.

Obecnie na poziomie europejskim trwają prace w kilku grupach roboczych, wyniki raportowane są do kilku gremiów m.in. Pharmaceutical Forum, Competent Authorities on Reimbursement and Pricing, Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies.

Niniejszy raport stanowi próbę podsumowania wprowadzonych na świat rozwiązań prawnych poprawiających wczesny dostęp chorych do leków innowacyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem dostępu do leków przeciwnowotworowych. Wyszukiwanie informacji przeprowadzone zostało w czasopismach naukowych, najważniejszych bazach danych medycznych (Medline - PubMed, Embase, Cochrane Library) oraz stronach internetowych instytucji publicznych odpowiedzialnych za dostęp do leków w kilkudziesięciu państwach. Na potrzeby raportu opisano również istniejące dotychczas oraz aktualnie wdrażane programy przyspieszające rejestrację produktu leczniczego w FDA i EMA.

1 Konkluzje Rady Unii Europejskiej w sprawie innowacji dla dobra pacjentów (Dz. U. UE C z dnia 6 grudnia 2014 r., 2014/C 438/06).

2. PROGRAMY PRZYSPIESZAJĄCE PROCES REJESTRACJI NOWEGO LEKU W FDA

Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (Food and Drug Administration, FDA) realizuje 4 rodzaje programów mających na celu przyspieszoną rejestrację (dopuszczenie leku do obrotu) i rozwój dowodów naukowych produktu leczniczego, oferującego korzyść kliniczną osobom ciężko chorym, dla których nie istnieje właściwa alternatywa terapeutyczna. Do programów tych należą (pozostawiono nazwy oryginalne):

- **fast track designation,**
- **accelerated approval,**
- **priority review,**
- **breakthrough therapy designation**

Rozwiązania te umożliwiają wcześniejsze udostępnienie chorym innowacyjnych technologii medycznych, pod warunkiem zaakceptowania przez FDA dowodów wskazujących, że oferowane przez nie korzyści kliniczne uzasadniają dodatkowe ryzyko zdrowotne, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby. Równocześnie, aby zagwarantować chorym bezpieczeństwo leczenia znaczna część decyzji rejestracyjnych jest obwarowana warunkiem przeprowadzenia dodatkowych badań czwartej fazy (ang. *confirmatory studies*). Wśród leków, które skorzystały z procedury przyspieszonej rejestracji po roku 2000 około 80% otrzymało wymóg przeprowadzenia takich badań².

Fast track designation

Program fast track designation dedykowany jest przyspieszeniu procesu przeglądu danych dotyczących leków testowanych pod kątem przyszłego wykorzystania w leczeniu chorych w ciężkich stanach klinicznych, dla których brak właściwej alternatywy terapeutycznej. Nowy lek może zostać objęty programem również na podstawie danych przedklinicznych. Przegląd dowodów naukowych dla leku objętego programem może być stale aktualizowany.

Accelerated Approval

Program Accelerated approval dedykowany jest przyspieszeniu procesu rozwoju

i rejestracji obiecującego produktu leczniczego, ocenianego w badaniach pod kątem przyszłego wykorzystania w leczeniu chorych w ciężkich i zagrażających życiu stanach klinicznych. Warunkiem skorzystania z programu jest przedłożenie przez wnioskodawcę dowodów, wskazujących na dodatkową, istotną klinicznie korzyść terapeutyczną w porównaniu do dostępnych terapii. Należy zaznaczyć, że program umożliwia przyspieszoną rejestrację leku, dla którego wykazano wpływ na:

- zastępcze punkty końcowe (surogaty) ale skorelowane z pierwszorzędowym (klinicznie istotnym) punktem końcowym, lub;
- klinicznie istotne punkty końcowe, które mogą być zmierzone wcześniej niż wpływ leku na chorobowość lub umieralność.

Ze względu na powyższe kryteria, program accelerated approval jest najczęściej wykorzystywany w decyzjach rejestracyjnych dotyczących problemu choroby przewlekłej, w przebiegu której do pomiaru oczekiwanych korzyści klinicznych, uzyskiwanych dzięki zastosowaniu nowego leku, niezbędny jest dłuższy okres czasu, nawet jeśli wcześniej wykazano wpływ na surogaty lub pośrednie punkty końcowe. Ponadto, po uzyskaniu pozytywnej decyzji o dopuszczeniu leku do obrotu, Podmiot Odpowiedzialny, może zostać zobligowany przez FDA do przeprowadzenia badań post-marketingowych celem dodatkowej weryfikacji wielkości efektu zdrowotnego. Jeśli wyniki tych badań nie potwierdzą oczekiwanego efektu zdrowotnego, FDA może wycofać lek z obrotu.

Programem accelerated approval może być również objęty lek, który uzyskał uprzednio status breakthrough therapy lub fast track designation, pod warunkiem spełnienia właściwych kryteriów.

Priority Review

W ramach swoich kompetencji, określonych regulacją PDUFA, FDA opracowała specjalny program optymalizujący proces

2 Steenburg C. The Food and Drug Administration's use of postmarketing (phase IV) study requirements: exception to the rule? Food Drug Law J 2006; 61:295383.

recenzowania przedkładanych przez wnioskodawców dowodów naukowych. Program ma zastosowanie do wniosków o dopuszczenie do obrotu nowych cząsteczek chemicznych (ang. *new drug application*, NDA) oraz oryginalnych leków biologicznych (ang. *biologic license application*, BLA). Decyzja FDA o kwalifikacji leku do programu zapada wkrótce po złożeniu wniosku (BLA lub NDA). Leki, które objęto uprzednio programem fast track designation, breakthrough therapy designation lub accelerated approval, nadal mogą zostać zakwalifikowane do programu priority review, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów³.

Breakthrough therapy

W 2012 roku, na mocy uchwalonej przez Kongres Stanów Zjednoczonych ustawy - FDASIA (ang. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act), FDA wprowadziła najbardziej restrykcyjny program mający na celu maksymalne przyspieszenie czasochłonnej, administracyjnej procedury związanej z analizą dowodów naukowych oraz rozpatrywaniem wniosku o rejestrację nowego leku przeznaczonego do leczenia ciężkich stanów klinicznych, dla którego wstępne dowody naukowe wskazują na możliwość uzyskania znaczącej poprawy stanu zdrowia chorego, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych względem aktualnego standardu postępowania^{4,5}. Warunkiem objęcia leku tym programem jest nadanie mu statusu terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy designation*). Kryteria, które powinien spełniać oceniany lek obejmują wstępne dowody potwierdzające skuteczność (ang. *preliminary clinical evidence*) i wskazujące na istotną poprawę w zakresie przynajmniej jednego, klinicznie istotnego punktu końcowego względem aktualnego standardu postępowania terapeutycznego. Klinicznie istotny, w ocenie FDA, punkt końcowy najczęściej odnosi się do zmiennej odzwierciedlającej wpływ na zachorowalność, śmiertelność lub objawy ciężkich następstw choroby. Klinicznie istotny punkt końcowy może także odnosić się do:

- wpływu na ustalony w próbach klinicznych zastępczy punkt końcowy (surogat), który byłby zaakceptowany w procesie standardowej rejestracji leku;
- wpływu na ustalony w próbach klinicznych zastępczy punkt końcowy lub pośredni kliniczny punkt końcowy (ang. *intermediate clinical endpoint*), dla którego istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo przewidzenia korzyści klinicznych;
- znaczącej poprawy profilu bezpieczeństwa i podobnej skuteczności względem aktualnego standardu postępowania⁶.

Program breakthrough therapy podobnie jak inne programy przyspieszonej rejestracji leku (ang. *fast track programs*), kładzie nacisk na efektywne skrócenie czasu niezbędnego na przeprowadzenie formalności związanych z dopuszczeniem leku do obrotu, zaangażowanie przedstawicieli wnioskodawcy oraz efektywność wykorzystania innych programów przyspieszających rejestrację. Zgodnie z regulacją FDASIA status breakthrough therapy może uzyskać wyłącznie lek:

- mający zastosowanie w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami ciężkich lub zagrażających życiu chorób lub stanów klinicznych;
- dla którego wstępne dane kliniczne wskazują na znaczne korzyści kliniczne w porównaniu do aktualnie stosowanych terapii w zakresie przynajmniej jednego klinicznie istotnego punktu końcowego.

Na potrzeby przejrzystości kryteriów stosowanych w programach przyspieszonej rejestracji leku, FDA wprowadziła definicję ciężkiej choroby lub ciężkiego stanu klinicznego, zgodnie z którą jest nią choroba lub stan kliniczny w sposób znacząco ograniczające codzienne funkcjonowanie chorego. Zgodnie z wytycznymi FDA krótkotrwałe i samoistnie ustępujące zachorowania nie spełniają kryteriów ciężkiej choroby. Jednocześnie może je spełnić uleczalna choroba lub stan kliniczny jeśli ich ciężki przebieg jest długotrwały lub nawracający. To czy dana choroba lub stan kliniczny są ciężkie jest kwestią oceny klinicznej, z uwzględnieniem wpływu na takie czynniki jak: przeżycie, codzienne funkcjonowanie, prawdopodobieństwo progresji nieleczzonej choroby⁷.

3 <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticact/fdcact/significantamendmentstotheftdcact/fdasia/ucm341027.htm>

4 <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>

5 <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>

6 <http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm405397.htm>

7 <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf>

Wnioskodawca ubiegający się o objęcie nowego leku programem breakthrough therapy, powinien przede wszystkim udokumentować jego bezpośredni wpływ na redukcję poważnych objawów chorobowych i/lub:

- poprawę diagnostyki ciężkiej choroby, przekładającą się na lepsze wyniki leczenia,
- redukcję zdarzeń niepożądanych związanych z aktualnie obowiązującym standardem postępowania,
- redukcję poważnych zdarzeń niepożądanych względem obowiązującego standardu postępowania.⁶

Przyznanie innowacyjnemu leкови statusu terapii przełomowej i objęcie programem wiąże się z wymiernymi korzyściami dla wnioskodawcy, które obejmują (FDASIA, sekcja 902):

- wsparcie merytoryczne FDA dla wnioskodawcy związane z programem efektywnego rozwoju leku, począwszy od I fazy badań,
- konsultacje dla kadry kierowniczej wnioskodawcy w zakresie optymalnego projektowania badań klinicznych III fazy,
- wszystkie korzyści przysługujące lekom objętym programem fast track designation,
- powołanie interdyscyplinarnego zespołu doświadczonych recenzentów na potrzeby przyspieszonej oceny leku (lider zespołu recenzentów pełni rolę łącznika naukowego pomiędzy zespołem a wnioskodawcą).

Optymalnie, wniosek o przyznanie statusu terapii przełomowej powinien zostać złożony do FDA przed zakończeniem ustaleń w sprawie badań II fazy. W związku z faktem, iż podstawowym celem jest przyspieszenie procesu gromadzenia i recenzji dowodów naukowych uzasadniających szybsze dopuszczenie do obrotu nowej cząsteczki, FDA nie rozpatruje wniosków o przyznanie statusu terapii przełomowej po złożeniu finalnych wniosków rejestracyjnych, określanych jako: BLA (ang. *biologic license application*) lub NDA (ang. *new drug application*). Zarówno dla producentów, jak i dla chorych oczekujących na dostęp do innowacyjnej metody leczenia niezwykle istotny jest fakt, że FDA na rozpatrzenie wniosku o przyznanie statusu terapii przełomowej ma tylko 60 dni, co nakłada na urząd obowiązek nadania priorytetu takim wnioskom⁸.

Kluczowe różnice pomiędzy programem breakthrough therapy, a innymi programami przyspieszonej rejestracji leku dotyczą wymagań, które nowy lek musi spełnić, aby uzyskać kwalifikację do procedury. W przypadku ubiegania się o status terapii przełomowej kryteria, które musi spełnić lek są najbardziej rygorystyczne. Kluczowe kryterium dotyczy znaczącej poprawy korzyści klinicznych uzyskiwanych przez chorych, które muszą zostać udokumentowane w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego w porównaniu do aktualnego standardu postępowania. W przypadku programu fast track akceptację FDA mogą uzyskać leki, dla których dane kliniczne lub niekliniczne sugerują możliwe korzyści zdrowotne dla chorych z ciężką chorobą, dla których nie są dostępne żadne opcje terapeutyczne (ang. *unmet medical needs*).

Co do zasady wniosek o przyznanie leкови statusu terapii przełomowej składa producent, jeśli jednak po przeprowadzeniu przeglądu wstępnych dowodów naukowych FDA uzna, że produkt spełnia odpowiednie kryteria, wówczas urząd może podjąć inicjatywę i zasugerować producentowi złożenie takiego wniosku⁹.

8 <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/significantamendmentstothefdcact/fdasia/ucm329491.htm>

9 Food and Drug Administration. FY 2012 Innovative drug approvals. Silver Spring, MD: FDA, December 2012. www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm330859.pdf

3. PROGRAMY PRZYSPIESZAJĄCE PROCES REJESTRACJI NOWEGO LEKU W EMA

3.1. Warunkowe dopuszczenie do obrotu

3.1.1. Podstawy prawne

Produkty lecznicze stosowane u ludzi co do zasady, zanim zostaną dopuszczone do obrotu na terytorium jednego lub kilku państw członkowskich UE, muszą przejść obszerne badania w celu zagwarantowania ich bezpieczeństwa, wysokiej jakości oraz skuteczności w stosowaniu. Zdarzają się jednak sytuacje, określane w przepisach UE jako „niezaspokojone potrzeby lecznicze pacjentów”, gdy z uwagi na zdrowie publiczne, pewna kategoria produktów leczniczych może zostać dopuszczona do obrotu na podstawie mniej kompletnych danych, niż ma to miejsce w procedurze „standardowej”. Procedurę tę określaną jako „warunkowe dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych”, regulują przepisy Rozporządzenia Komisji (WE) Nr 507/2006 z dnia 29 marca 2006 r. w sprawie warunkowego dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi wchodzących w zakres rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (w dalszej części „rozporządzenie 507/2006”)¹⁰. Zgodnie z ww. rozporządzeniem, do kategorii produktów leczniczych, które mogą uzyskać warunkowe dopuszczenie należą:

- produkty lecznicze służące do leczenia, zapobiegania i diagnostyki medycznej chorób poważnie upośledzających lub zagrażających życiu;
- produkty lecznicze, które mają być wykorzystywane w stanach nadzwyczajnych w reakcji na zagrożenie zdrowia publicznego stwierdzone odpowiednio bądź przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), bądź przez Wspólnotę w ramach decyzji nr 2119/98/WE;
- produkty lecznicze oznaczone jako sieroce produkty lecznicze.

Istota warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leży w tym, iż jest ono przyznawane bez kompletnych danych, wymaganych w procedurze „standardowej” (czyli pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie art. 14 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004)¹¹. Należy jednak podkreślić, iż warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydawane jest terminowo – po upływie rocznego okresu ważności warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może być odnowione na kolejny rok. Z założenia jednak podmiot posiadający warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien dążyć do jak najszybszego uzupełnienia brakujących danych w celu zastąpienia go bezwarunkowym („standardowym”) pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, niepodlegającym szczególnym zobowiązaniom.

Wnioski o warunkowe dopuszczenie do obrotu składane są do EMA, która bezzwłocznie informuje Komisję Europejską. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać przyznane, jeżeli Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (zwany dalej „Komitetem”) uzna, że mimo iż wyczerpujące dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego nie zostały dostarczone, spełnione są następujące wymagania:

- stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego jest dodatni;
- prawdopodobne jest, że wnioskodawca będzie w stanie dostarczyć wyczerpujące dane kliniczne;
- niezaspokojone potrzeby medyczne zostaną spełnione („niezaspokojone potrzeby lecznicze” oznaczają stan, w którym nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia dopuszczona w Unii Europejskiej lub – nawet jeżeli taka metoda istnieje – w stosunku do którego zastosowanie danego produktu leczniczego będzie stanowiło znaczącą korzyść terapeutyczną dla osób dotkniętych chorobą);
- korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku danego produktu leczniczego przewyższają ryzyko związane z faktem, że wymagane są dodatkowe dane.

10 Rozporządzenie Komisji (WE) Nr 507/2006 z dnia 29 marca 2006 r. w sprawie warunkowego dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi wchodzących w zakres rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. UE z 30 marca 2006 r., L 92/6).

11 Rozporządzenie (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 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 Leków (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1).

Zgodnie z przepisami rozporządzenia 507/2006 przypadki, gdy przyznawane są warunkowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, powinny być ograniczone do sytuacji, w których tylko część kliniczna dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest mniej kompletna niż w procedurze standardowej. Wyjątek stanowią stany nadzwyczajne w reakcji na zagrożenie zdrowia publicznego, w których warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać przyznane również jeżeli nie zostały dostarczone wyczerpujące dane przedkliniczne lub farmaceutyczne.

Warunkowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu służą łatwiejszemu dostępowi do leków, jednak pomimo niepełnej dokumentacji, powinny zapewniać dodatni stosunek korzyści do ryzyka. Dlatego też na podmiot odpowiedzialny posiadający warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nakładane są zobowiązania szczególne do uzupełnienia prowadzonych badań lub do przeprowadzenia nowych badań, w celu potwierdzenia, że stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni, oraz na poparcie odpowiedniej jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu. Szczególne zobowiązania mogą zostać nałożone również w odniesieniu do gromadzenia danych dotyczących działań niepożądanych. Szczególne zobowiązania oraz harmonogram ich wypełniania podawane są przez EMA do publicznej wiadomości. Zgodnie z art. 7 rozporządzenia 507/2006, w przypadku wypełnienia przez podmiot szczególnych zobowiązań, Komitet może w każdej chwili przyjąć pozytywną opinię o przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydawanego w „standardowej procedurze”.

Ponieważ przepisy rozporządzenia 507/2006 nie przewidują specjalnej regulacji, wnioski dotyczące pozwoleń na warunkowe dopuszczenie oceniane są w trybie zwykłej procedury ustanowionej w rozporządzeniu 726/2004, a zatem opinia Komitetu wydawana jest w terminie 210 dni od daty otrzymania ważnego wniosku. W ciągu 15 dni od daty otrzymania opinii Komitetu, Komisja przygotowuje projekt decyzji w sprawie wniosku. Należy bowiem podkreślić, iż warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (również odmowa) udzielane jest w drodze decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej. Po upływie rocznej ważności warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w terminie 6 miesięcy przed wygaśnięciem pozwolenia podmiot może złożyć wniosek o odnowienie pozwolenia (możliwość wielokrotnego odnawiania). Wniosek o odnowienie pozwolenia zostaje poddany ocenie Komitetu pod względem potwierdzonego stosunku korzyści do ryzyka oraz wypełnienia szczególnych zobowiązań zgodnie z nałożonym harmonogramem. Opinia Komitetu dotycząca wniosku o odnowienie pozwolenia powinna zostać przyjęta w terminie 90 dni od daty jego otrzymania. W ciągu 15 dni od daty otrzymania opinii, Komisja przygotowuje projekt decyzji, która ma być podjęta w odniesieniu do wniosku.

Biorąc pod uwagę koszty oraz nakłady pracy związane z planowaniem badań i składaniem wniosków o warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przepisy prawa zapewniają przedsiębiorcom możliwość zwrócenia się do EMA o poradę czy ewentualnie wnioskowany produkt leczniczy wchodzi w zakres kategorii produktów leczniczych mogących zostać objętych warunkowym dopuszczeniem do obrotu oraz czy spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne.

Po konsultacji EMA z wnioskodawcą wydanie pozwolenia może zostać powiązane z nałożeniem pewnych obowiązków, które są corocznie weryfikowane przez EMA (art. 14 ust. 7 rozporządzenia nr 726/2004). Wykaz tych obowiązków jest dostępny publicznie. W przeciwieństwie do pozwolenia wydanego w procedurze „standardowej” ważnego przez pięć lat, pozwolenie warunkowe jest ważne jeden rok, po upływie którego pozwolenie może być odnawiane. Szczegółowe zasady i tryb warunkowego dopuszczenia do obrotu określone zostały w rozporządzeniu nr 507/2006. Przesłanki warunkowego dopuszczenia do obrotu wyjaśniają i doprecyzowują wytyczne EMA, wydane na podstawie art. 11 ww. rozporządzenia.

W dniu 27 lipca 2015 r. EMA przekazała do konsultacji publicznych projekt zaktualizowanych wytycznych, poprzedzonych dotychczas obowiązującymi wytycznymi z 2007 r.¹². Koniec konsultacji został przewidziany na 30 września 2015 r., przy czym EMA nie określiła na dzień sporządzenia raportu przewidywanej daty, kiedy nowe wytyczne miałyby zacząć obowiązywać. Propozycje EMA zawarte w przekazanych do konsultacji wytycznych zostały przedstawione poniżej.

3.1.2. Wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu

Warunkowe dopuszczenie do obrotu może zostać przyznane na wniosek podmiotu lub na skutek propozycji Komitetu ds.

12 Reference number: EMA/CHMP/509951/2006 Rev.1 http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500190555&url=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi („Komitet”), który w swojej opinii dotyczącej wniosku (złożonego w procedurze „standardowej”), może po skonsultowaniu się z wnioskodawcą zaproponować warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Podmiot we wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu powinien wykazać, iż produkt leczniczy, którego dotyczy wniosek, jest objęty zakresem kategorii produktów leczniczych określonych w art. 2 oraz spełnia wymagania określone w art. 4 rozporządzenia 507/2006 (wymagania określone w rozporządzeniu muszą być spełnione „łącznie”). We wniosku należy również zawrzeć propozycje dotyczące uzupełnienia prowadzonych badań lub przeprowadzenia nowych badań, oraz w razie potrzeby, propozycje dotyczące gromadzenia danych dotyczących działań niepożądanych produktu leczniczego. Po prawidłowym złożeniu wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu, EMA niezwłocznie informuje Komisję Europejską o jego złożeniu.

Wnioskodawca powinien wykazać, że produkt leczniczy, którego dotyczy wniosek, jest objęty zakresem warunkowego dopuszczenia do obrotu. Kategorie produktów leczniczych, które wchodzą w zakres warunkowego dopuszczenia do obrotu określa art. 2 rozporządzenia 507/2006. Są to produkty lecznicze stosowane u ludzi określone w art. 3 ust. 1 i 2 rozporządzenia nr 726/2004, i należące do co najmniej jednej z poniższych kategorii:

1) Produkty lecznicze służące do leczenia, zapobiegania i diagnostyki medycznej chorób poważanie upośledzających lub zagrażających życiu.

Ciężkość choroby, tzn. poważne upośledzenie lub zagrożenie życia, powinna być wykazana na podstawie obiektywnych i wymiernych medycznych lub terapeutycznych danych. Wymierność tych danych powinna być oparta o jak najbardziej obiektywne przesłanki. Wnioskodawca powinien dowieść, że choroba, nawet we wczesnym stadium będzie bez leczenia prowadziła do postępującego upośledzenia, a w dalszej perspektywie, do śmierci. Skutek nieprzyjmowania produktu będzie dotyczył znacznej części populacji.

2) Produkty lecznicze, które mają być wykorzystywane w stanach nadzwyczajnych.

Uzasadnienie wniosku powinno potwierdzać, że produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania w stanach nadzwyczajnych w reakcji na zagrożenie zdrowia publicznego stwierdzone przez WHO lub Unię Europejską. W tym celu należy powołać się w uzasadnieniu na konkretną decyzję lub rezolucję WHO albo środki przyjęte przez Komisję Europejską w harmonogramie Rady i Parlamentu - Decyzja nr 2119/98/WE ustanawiająca sieć nadzoru i kontroli epidemiologicznej chorób zakaźnych w Unii Europejskiej¹³.

3) Sieroce produkty lecznicze

Dla wykazania, że produkt leczniczy oznaczony jest jako sierocy produkt leczniczy, do wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu należy dołączyć kopię decyzji wykonawczej Komisji w sprawie oznaczenia produktu (którego dotyczy wniosek) jako sierocego produktu leczniczego na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady¹⁴.

3.1.3 Spełnienie wymagań dotyczących warunkowego dopuszczenia do obrotu

Wymagania dotyczące warunkowego dopuszczenia do obrotu zostały określone w art. 4 rozporządzenia 507/2006. We wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu należy dowieść, że wnioskowany produkt leczniczy spełnia łącznie wszystkie wymagania, o których mowa w art. 4:

13 Decyzja Nr 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 24 września 1998 r. ustanawiająca sieć nadzoru i kontroli epidemiologicznej chorób zakaźnych we Wspólnocie (Dz.U. L 268 z 3.10.1998, str. 1).

14 Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz.U. L 18 z 22.1.2000, str. 1).

- dodatni stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego,
- wysokie prawdopodobieństwo dostarczenia przez wnioskodawcę wyczerpujących danych klinicznych,
- spełnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych chorych,
- korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku danego produktu leczniczego przewyższają ryzyko związane z faktem, że wymagane są dodatkowe dane.

Dodatni stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego

Art. 4 ust. 1 lit. a rozporządzenia 507/2006 stanowi, iż stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego, jak określono w art. 1 pkt 28a dyrektywy 2001/83/WE¹⁵ (tj. ocena pozytywnych skutków terapeutycznych działania produktu leczniczego w związku z ryzykiem odnoszącym się do stosowania tego produktu), jest dodatni. Wykazanie dodatniego stosunku korzyści do ryzyka musi być oparte na naukowych dowodach, w szczególności danych klinicznych. Dostępne dowody powinny być wystarczające do wykazania korzyści produktu leczniczego do tego stopnia, że pozwalają zestawić je w ocenie z przewidzianym i opisanym naukowo ryzykiem oraz ryzykiem związanym z faktem, że wymagane są dodatkowe dane (w tym miejscu warto zwrócić również uwagę na wymagania określone w art. 4 ust. 1 lit. d rozporządzenia 507/2006, czyli „korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku związane z faktem, że wymagane są dodatkowe dane”).

W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do wykorzystania w stanach nadzwyczajnych w reakcji na zagrożenie zdrowia publicznego, ponieważ z założenia mogą przynieść szczególnie ważne korzyści, akceptowalne jest wyższe ryzyko wynikające z braku danych. Art. 4 rozporządzenia 507/2006 stanowi, że w stanach nadzwyczajnych warunkowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zostać przyznane, nawet jeżeli nie zostały dostarczone wyczerpujące dane przedkliniczne lub farmaceutyczne. Każdy taki przypadek jest rozpatrywany i oceniany indywidualnie. Dopuszczalny brak wyczerpujących danych przedklinicznych lub farmaceutycznych, należy traktować jako wyjątek odnoszący się wyłącznie do produktów leczniczych przeznaczonych do wykorzystania w stanach nadzwyczajnych. W przypadku innych kategorii produktów leczniczych, określonych w art. 2 rozporządzenia 507/2006, tylko dane kliniczne mogą być mniej wyczerpujące niż w „standardowej” procedurze.

Dopuszczalność niepełnych danych powinna być uzasadniona silnymi i wiarygodnymi wynikami badań oraz powinna uwzględniać dodatni stosunek korzyści do ryzyka. Jeżeli jest to uzasadnione w danym przypadku, brak wyczerpujących danych może dotyczyć:

- wyników długoterminowych dla najistotniejszego w badaniu punktu końcowego,
- wyników w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z większej bazy danych albo z dłuższej obserwacji, z tym samym wynikiem końcowym i w tej samej populacji chorych,
- finalnych danych dotyczących punktów końcowych/zidentyfikowanych w badaniach specyficznych problemów,
- finalnych danych dotyczących istotnych podgrup chorych, np. chorych wykazujących oporność na lek lub istotnych biomarkerów,
- finalnych danych dotyczących wpływu na inne produkty lecznicze, np. dane dotyczące skuteczności w stosowaniu z innymi produktami w terapiach skojarzonych.

Ustalenie wielkości korzyści klinicznych w trakcie procedury udzielenia warunkowego pozwolenia może być oparte na „pośrednich punktach końcowych” (ang. *intermediate endpoints*), które z dużym prawdopodobieństwem mogą zostać przełożone na korzyści kliniczne uzyskiwane przez chorych. Jeżeli takie podejście zostanie zaproponowane przez wnioskodawcę, zasadność zastosowania pośrednich punktów końcowych powinna zostać szczegółowo wyjaśniona, a przewidywane korzyści kliniczne powinny być uzasadnione w oparciu o dostępne dane i dowody naukowe. W szczególności wnioskodawca powinien omówić stopień, z jakim pośrednie punkty końcowe przewidują korzyści kliniczne, i dlaczego pozostałe niepewności związane z brakiem danych są do zaakceptowania. W sytuacjach kiedy pośrednie punkty końcowe są wystarczające i mogą zastąpić

15 Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. U. L 311 z 28.11.2001, str. 67).

pierwszorzędowe punkty końcowe, może zostać przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu niepodlegające szczególnym zobowiązaniom.

Dodatni stosunek korzyści do ryzyka wnioskodawca może wykazać również w sytuacji, gdy niewyczerpujące dane kliniczne wymagają uzupełnienia (np. o dodatkowe informacje dotyczące dłuższego okresu stosowania lub dodatkowe dane dotyczące konkretnej podgrupy chorych), jednak wskazane korzyści określone na podstawie posiadanych danych przewyższają ryzyko i z perspektywy zdrowia publicznego nieproporcjonalne byłoby opóźnienie dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego.

Reasumując, warunkowe dopuszczenie do obrotu może być przyznane, jeżeli badania były przeprowadzone na mniejszych grupach chorych i/lub w krótszym czasie i/lub oceniano inne punkty końcowe niż zazwyczaj oczekiwane dla badań potwierdzających działania tego typu produktów. Musi być jednak dowiedzione, że korzyści wykazane na podstawie posiadanych danych przewyższają ryzyko, również przy uwzględnieniu zwiększonych niepewności dotyczących analizy korzyści i ryzyka związanej z niekompletnymi danymi.

Podsumowując, w celu spełnienia wymagań określonych w art. 4 rozporządzenia 507/2006, wnioskodawca musi uzasadnić dodatni stosunek korzyści do ryzyka dla wnioskowanego produktu leczniczego oraz szczegółowo omówić wszystkie aspekty dodatniego stosunku korzyści do ryzyka, które wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach, np. potwierdzenie skuteczności w innych punktach końcowych, długoterminowe skutki leczenia, efekty leczenia w szczególnych podgrupach chorych albo zidentyfikowanie chorych najlepiej odpowiadających na leczenie (ang. responders).

Wysokie prawdopodobieństwo dostarczenia przez Wnioskodawcę wyczerpujących danych klinicznych

Za pomocą zobowiązań szczególnych (art. 5 rozporządzenia 507/2006) posiadacz warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zostać zobowiązany do uzupełnienia prowadzonych badań lub do przeprowadzenia nowych badań w celu dostarczenia kompletnych danych klinicznych oraz potwierdzenia, że stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni. Dla produktów leczniczych wykorzystywanych w stanach nadzwyczajnych mogą być nałożone zobowiązania szczególne do przedstawienia pełnych danych z badań nieklinicznych i farmaceutycznych. Zobowiązania szczególne powinny mieć na celu uzyskanie dowodów, które w konsekwencji potwierdzą stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonym wskazaniu i uzyskaniu wyczerpujących danych dotyczących produktu leczniczego. Zobowiązania szczególne mogą zostać nałożone w odniesieniu do gromadzenia danych dotyczących działań niepożądanych.

EMA zachęca wnioskodawców do wcześniejszej dyskusji (przed złożeniem wniosku) związanej z procedurą warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (np. scientific advice procedure) w zakresie całościowego planu i projektu badań, które mają być zakończone przed pozwoleniem i wykonania zobowiązań szczególnych nałożonych przy udzieleniu warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Spełnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych chorych

Art. 4 ust. 1 lit. c rozporządzenia 507/2006 stanowi, że jednym z wymagań dla udzielenia warunkowego dopuszczenia do obrotu jest spełnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych. Regulacja definiuje „niezaspokojone potrzeby lecznicze” jako stan, w którym nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia, dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej lub, nawet jeżeli taka metoda istnieje - stan w stosunku do którego zastosowanie danego produktu leczniczego będzie stanowiło znaczącą korzyść terapeutyczną dla osób dotkniętych chorobą. Spełnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych jest istotną cechą produktów leczniczych warunkowo dopuszczonych do obrotu i wskazuje na szczególną wartość jaką wnosi produkt, co pozwala przeważać nie tylko ryzyko zidentyfikowane w czasie postępowania dotyczącego udzielenia pozwolenia, ale również ryzyko związane z niewyczerpującymi danymi. Wnioskodawca powinien uzasadnić istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej oraz, że niezbędne jest wprowadzenie nowych metod lub konieczne jest wskazanie konieczności istotnej poprawy już istniejących metod.

Istotne, dodatkowe korzyści terapeutycznie, mogą dotyczyć znaczącej poprawy skuteczności lub bezpieczeństwa klinicznego, mających wpływ na początek lub czas trwania choroby, poprawy stanu chorobowego lub redukcji śmiertelności. W niektórych

przypadkach również znacząca poprawa opieki nad pacjentem może prowadzić do istotnych korzyści terapeutycznych np. gdy nowa terapia pozwala na leczenie ambulatoryjne zamiast wyłącznie leczenia szpitalnego.

Korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku nowego produktu leczniczego przewyższające ryzyko związane z brakiem niektórych danych

Wnioskodawca musi wskazać w uzasadnieniu wniosku, że korzyści dla zdrowia publicznego w związku z natychmiastową dostępnością nowego produktu leczniczego przewyższają ryzyko związane z faktem, że wymagane są dodatkowe dane. Uzasadnienie powinno określać wpływ natychmiastowej dostępności produktu na zdrowie publiczne na podstawie obiektywnych i mierzalnych danych epidemiologicznych.

3.1.4 Doradztwo EMA przed złożeniem wniosku

Zgodnie z art. 10 rozporządzenia 507/2006, potencjalny wnioskodawca o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zwrócić się do EMA o poradę, czy określony produkt leczniczy opracowywany do szczególnych wskazań terapeutycznych wchodzi w zakres jednej z kategorii określonych w art. 2 i czy spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne. Wnioskodawca może również zwrócić się równolegle z poradą naukową do krajowych agencji oceny technologii medycznych (w Polsce do AOTMiT).

Inicjatywa w zakresie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może należeć również do EMA. W trakcie oceny naukowej dotyczącej wniosku złożonego w „procedurze standardowej” (zgodnie z art. 6 rozporządzenia nr 726/2004) Komisja ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal for Human Use, CHMP) może w swojej opinii zaproponować warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W przypadku zgody, wnioskodawca musi uzasadnić spełnienie wymagań określonych w art. 4 rozporządzenia 507/2006. Powody zaproponowania warunkowego dopuszczenia do obrotu są każdorazowo, szczegółowo określane przez Komitet w raporcie oceny.

3.1.5 Ocena wniosku o warunkowe dopuszczenie do obrotu przez Komitet

Komitet zawiera w swojej ocenie wniosku w szczególności opinię dotyczącą tego, czy produkt mieści się w kategoriach warunkowego dopuszczenia do obrotu oraz czy spełnia wymagania określone w art. 4 rozporządzenia 507/2006. W przypadku gdy Komitet stwierdzi, że któreś z wymagań warunkowego dopuszczenia do obrotu nie zostało spełnione, wydana zostaje negatywna opinia. W przypadku udzielenia warunkowego dopuszczenia do obrotu, zobowiązania szczególne wraz z harmonogramem zostają podane do publicznej wiadomości jako część Europejskiego Publicznego Raportu Oceny (ang. European Public Assessment Report). Informacje o tym, że dany produkt został warunkowo dopuszczony do obrotu, w związku ze szczególnymi zobowiązaniami oraz koniecznością corocznego odnowienia pozwolenia, muszą zostać zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce informacyjnej.

3.1.6 Odnowienie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez jeden rok (art. 14 ust. 7 rozporządzenia 726/2004). Po tym okresie może być ono odnowione na kolejny rok. Posiadacz warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien złożyć wniosek o odnowienie co najmniej 6 miesięcy przed wygaśnięciem pozwolenia i przedstawić EMA sprawozdanie okresowe z wypełnienia zobowiązań szczególnych, które zostały na niego nałożone. Komitet ocenia wnioski o odnowienie pozwolenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka i wydaje opinię, czy zobowiązania szczególne lub harmonogram

powinny być zaktualizowane, oraz czy pozwolenie powinno być utrzymane, zawieszone, zmienione czy odebrane. W przypadku wypełnienia zobowiązań szczególnych (art. 7 rozporządzenia 507/2006), Komitet może w każdej chwili przyjąć pozytywną opinię o przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z „procedurą standardową” - wówczas pozwolenie staje się ważne przez 5 lat.

Zgodnie co najmniej raz na 6 miesięcy od przyznania/ odnowienia warunkowego pozwolenia z regulacją (art. 9 rozporządzenia 507/2006) okresowe sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (ang. Periodic Safety Update Reports, PSUR), podmiot odpowiedzialny przekazuje EMA i państwom członkowskim na dopuszczenie do obrotu lub niezwłocznie na każde żądanie.

3.1.7. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu niepodlegające szczególnym zobowiązaniom

W każdym czasie, gdy szczególne zobowiązania zostaną wypełnione, Komitet może przyjąć pozytywną opinię o przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to nastąpić w czasie odnowienia warunkowego dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego albo w czasie oceny przedstawionych danych, które wyczerpująco spełnią szczególne zobowiązania. Zasadność przyznania „pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niepodlegające szczególnym zobowiązaniom” jest szczegółowo określana przez Komitet w raporcie oceniającym.

3.2. Procedura przyspieszonej oceny

3.2.1. Podstawy prawne

Wniosek o wydanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może podlegać procedurze przyspieszonej oceny zgodnie z art. 14 ust. 9 rozporządzenia 726/2004. W myśl przywołanego artykułu, jeżeli wniosek jest złożony o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, które mają duże znaczenie z punktu widzenia zdrowia publicznego i innowacji terapeutycznych, wnioskodawca może wnioskować o procedurę przyspieszonej oceny. Opinia Komitetu w takim przypadku jest wydawana w terminie 150 dni. Szczegóły dotyczące uregulowania warunkowego dopuszczenia do obrotu oraz przyspieszonej oceny określają wytyczne EMA. Poniższa tabela przedstawia zarys najważniejszych zmian zaproponowanych przez EMA.

Tabela 1. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz procedura przyspieszonej oceny – propozycje zmian wytycznych EMA¹⁶.

	PROCEDURA PRZYSPIESZONEJ OCENY	WARUNKOWE DOPUSZCZENIE DO OBROTU
Kryteria kwalifikowania	Produkty lecznicze stosowane u ludzi, które mają duże znaczenie z punktu widzenia zdrowia publicznego i innowacji terapeutycznych	• Produkt spełnia niezaspokojone potrzeby medyczne; • Produkt służy do leczenia, zapobiegania i diagnostyki medycznej chorób poważnie upośledzających lub zagrażających życiu lub chorób rzadkich lub stosowany jest w stanach nadzwyczajnych w reakcji na zagrożenie zdrowia publicznego, • Stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni, a korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku danego produktu przewyższają ryzyko związane z faktem, że wymagane są dodatkowe dane, • Zapewnienie dostarczenia wyczerpujących badań i danych po wydaniu warunkowego dopuszczenia do obrotu
Korzyści	Szybsza ocena wniosku o dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane wcześniej na podstawie mniej kompletnych danych klinicznych
Proponowane zmiany	Bardziej szczegółowe wytyczne dotyczące istotnego znaczenia z punktu widzenia zdrowia publicznego tj. spełnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych Uznanie, że szczegółowe dane kliniczne mogą być niedostępne w pewnych sytuacjach, umożliwiając przyspieszoną ocenę w kontekście warunkowego dopuszczenia do obrotu Optymalizacja harmonogramu oceny poprzez równoważenie faz do uzyskania opinii CHMP (Committee for Medicinal for Human Use) w ciągu 150 dni od rozpoczęcia procedury dopuszczenia do obrotu Zamiar złożenia wniosku o przyspieszoną ocenę zgłoszony 6-7 miesięcy wcześniej natomiast procedowanie wniosku o przyspieszoną ocenę powinno trwać 2-3 miesiące przed wnioskiem o dopuszczenie do obrotu zamiast 10-30 dni Znaczenie wczesnego dialogu z EMA tak, że przyspieszona ocena może być zaplanowana na długo przed złożeniem wniosku, na przykład szczegółową dyskusja podczas spotkania przed złożeniem wniosku na temat danych na opakowaniu	• Nacisk na znaczenie planowania warunkowego dopuszczenia do obrotu z perspektywy sprawnej procedury oceny • Nacisk na zalety angażowania się we wcześniejszy dialog z EMA, w szczególności w kontekście wspólnych opinii naukowych z organami oceny technologii medycznych • Wyjaśnienie, w jaki sposób dodatni stosunek korzyści do ryzyka powinien być uzasadniony w przypadku mniej kompletnych danych • Przykłady i dalsze wytyczne dotyczące badań i danych, które muszą być dostarczone w trakcie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i danych, które muszą być dostarczone po dopuszczeniu do obrotu • Zaktualizowane wytyczne dotyczące zakresu i rodzaju wymaganych danych zawartych w rocznym odnowieniu pozwolenia • Wytyczne kiedy stan może być uważany za zagrażający życiu lub poważnie upośledzający, jeśli skutki są długoterminowe • Wyjaśnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych, czyli leki zapewniające duży postęp terapeutyczny u pacjenta w ramach istniejących terapii mogą spełniać warunki w niektórych przypadkach

Wytyczne EMA dotyczące procedury przyspieszonej oceny znajdują podstawę w art. 14 ust. 9 rozporządzenia Nr 726/2004, który określa proceduralne kwestie dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych, mających duże znaczenie z punktu widzenia zdrowia publicznego i innowacji terapeutycznych. W oparciu o doświadczenia uzyskane w stosowaniu dotychczas obowiązujących wytycznych wprowadzonych przez EMA w lipcu 2006 r. EMA uznała, iż niektóre kwestie wymagają większego doprecyzowania, w szczególności dotyczące składanego przez wnioskodawcę uzasadnienia potwierdzającego, że produkt leczniczy mieści się w grupie produktów, której dotyczy przyspieszona ocena. W związku z powyższym EMA przygotowała nowe wytyczne, które w dniu 27 lipca 2015 r. zostały przekazane do konsultacji¹⁷. Koniec konsultacji został przewidziany na 30 września 2015 r., przy czym EMA nie określiła przewidywanego czasu wejścia w życie wytycznych. Najważniejsze zmiany zaproponowane przez EMA w nowych wytycznych dotyczą:

- doprecyzowania wymagań w zakresie istotnego znaczenia produktu objętego przyspieszoną oceną z punktu widzenia zdrowia publicznego tj. spełnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych;
- optymalizacji harmonogramu oceny poprzez równoważenie faz do uzyskania opinii CHMP (ang. Committee for Medicinal for Human Use) w ciągu 150 dni od rozpoczęcia procedury dopuszczenia do obrotu;
- zamiaru złożenia wniosku o przyspieszoną ocenę zgłoszony 6-7 miesięcy wcześniej natomiast ocena wniosku przyspieszonej oceny powinna trwać 2-3 miesiące przed wnioskiem o dopuszczenie do obrotu zamiast 10-30 dni przed;
- podkreślenia znaczenia wczesnego dialogu z EMA - przyspieszona ocena może być zaplanowana na długo przed złożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Zgodnie z pkt 33 preambuły rozporządzenia 726/2004, w celu spełnienia uzasadnionych oczekiwań chorych oraz uwzględnienia szybkiego postępu nauki i technologii medycznych, powinny być wprowadzone przyspieszone procedury oceny, zastrzeżone dla produktów leczniczych o istotnym znaczeniu terapeutycznym oraz procedury uzyskiwania pozwoleń podlegających pewnym corocznie weryfikowanym warunkom. Realizacji powyższego celu służą wprowadzone do przepisów unijnych: procedura przyspieszonej oceny oraz warunkowe dopuszczenie do obrotu.

Jeżeli wniosek jest złożony o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych, które mają istotne znaczenie z punktu widzenia zdrowia publicznego i innowacji terapeutycznych, wnioskodawca może wnioskować o procedurę przyspieszonej oceny. Jeżeli Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przyjmie wniosek, na wydanie opinii Komitet ma 150 dni (w procedurze standardowej termin wynosi 210 dni). Procedura przyspieszonej oceny może być stosowana do wniosków dotyczących dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi do leczenia, zapobiegania i diagnostyki. Wnioski o wydanie warunkowego dopuszczenia do obrotu również mogą podlegać procedurze przyspieszonej oceny zgodnie z art. 14 ust. 9 rozporządzenia 726/2004.

3.2.2. Uzasadnienie zastosowania przyspieszonej oceny

Zgodnie z przepisami unijnymi, produkt leczniczy o szczególnym znaczeniu dla zdrowia publicznego może być rozpatrywany w ramach procedury przyspieszonej oceny, przy czym przepisy nie przewidują definicji „szczególnego interesu dla zdrowia publicznego”. A zatem ustalenie i właściwe uzasadnienie szczególnego interesu dla zdrowia publicznego leży po stronie wnioskodawcy, co zostanie zweryfikowane i ocenione przez Komitet indywidualnie w każdej sprawie („case by case”). Uzasadnienie może wskazywać, iż produkt leczniczy jest szczególnie istotny dla zdrowia publicznego, ponieważ w znacznej części spełnia niezaspokojone potrzeby lecznicze i prowadzi do poprawy zdrowia społeczeństwa, np. poprzez wprowadzenie nowej albo ulepszenie już istniejącej metody terapeutycznej. Nie zawsze jednak nowe mechanizmy działania leku lub innowacje techniczne będą determinowały ważny interes z punktu widzenia zdrowia publicznego. W tym przypadku innowacje techniczne muszą jednocześnie spełniać niezaspokojone potrzeby medyczne.

Uzasadnienie do wniosku powinno obejmować następujące zagadnienia:

- niezaspokojone potrzeby medyczne oraz dostępne metody zapobiegania, diagnostyki i leczenia (SOC – Standard of Care),

17 Reference number: EMA/CHMP/509951/2006 Rev.1 http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500190555&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

- sposób spełnienia niezaspokojonych potrzeb medycznych,
- określenie siły dowodów naukowych potwierdzających istotne znaczenie z punktu widzenia zdrowia publicznego.

3.2.3 Dialog z EMA przed wszczęciem przyspieszonej oceny

EMA zaleca, aby wnioskodawca aktywnie przystąpił do wcześniejszego dialogu dotyczącego planowanej prośby o przyspieszoną ocenę. W czasie składania wniosku o dopuszczenie do obrotu, wnioskodawca ma możliwość kontaktu z kierującym postępowaniem przedstawicielem EMA (Procedure Manager) w celu omówienia istotnych proceduralnych problemów wiążących się ze składanym wnioskiem.

Wniosek o przyspieszoną ocenę powinien być złożony 2-3 miesiące przed faktycznym złożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu w celu zapewnienia wystarczającego czasu na dokonanie oceny. Decyzja w sprawie przyspieszonej oceny (pozytywna lub negatywna) nie jest dla EMA wiążąca w postępowaniu dotyczącym udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku produktów stosowanych w terapii zaawansowanej, harmonogram zostaje tak opracowany, aby uwzględnił rozpatrzenie przez Komitet ds. Terapii Zaawansowanych.

3.3. Program Adaptive Pathways

3.3.1 Przyczyny poszukiwania optymalnej procedury rejestracyjnej

W 2015 r. obchodzona jest 50 rocznica europejskiego prawa farmaceutycznego. Przez 50 lat ramy prawne były wielokrotnie nowelizowane tak, aby odpowiadać na rozwój nauki i potrzeby zdrowotne społeczeństwa¹⁸. Priorytetem legislacji pozostawało zapewnienie odpowiedniej jakości, skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych dostępnych pacjentowi. Doprowadziło to do utrwalenia wysokich standardów w zakresie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu, co z kolei wiąże się z bardzo wysokimi kosztami wprowadzenia produktu leczniczego na rynek. Sam proces przeprowadzenia badań klinicznych niezbędnych do złożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu trwa wiele lat (szacuje się, że od rozpoczęcia badań klinicznych do uzyskania pozwolenia jest to około 9 lat)¹⁹. Jednocześnie dostrzeżono, że ustanowiony 50 lat temu model rejestracji produktów leczniczych stawał się coraz mniej efektywny dla części innowacyjnych terapii, a w szczególności dla najnowszych produktów leczniczych kierowanych do wąskich grup chorych oraz terapii personalizowanych. Istotnym problemem stał się długi czas potrzebny do tego, aby chory mógł skorzystać z nowej terapii²⁰. Zagadnienia te stały się przedmiotem szerokiej debaty dotyczącej paradygmatu rejestracji produktów leczniczych i ewolucji z binarnego modelu „wchodzisz/ nie wchodzisz” (ang. „go/ no go”) do podejścia adaptacyjnego obejmującego progresywną redukcję niepewności dotyczących produktu leczniczego w trakcie jego „cyklu życia”²¹. Kluczową rolę w tej dyskusji odgrywa Europejska Agencja Leków. Natomiast podkreślić należy fakt, że dyskusja ta ma charakter globalny i wiąże się z zaangażowaniem innych światowych regulatorów takich jak FDA i Health Canada.

19 marca 2014 r. EMA ogłosiła program pilotażowy Adaptive Pathways (początkowo jako Adaptive Licensing Pilot), który jest skutkiem prowadzonych rozważań o systemie rejestracji leków. Celem Adaptive Pathways, jako alternatywy wobec tradycyjnego modelu rejestracji, jest zapewnienie odpowiednio szybkiego dostępu do innowacyjnych produktów leczniczych poprzez holistyczne podejście do produktu leczniczego. Adaptive Pathways co do zasady, pozwala na wczesną rejestrację produktu leczniczego dla ściśle określonej populacji w odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne na podstawie mniejszej

18 http://ec.europa.eu/health/human-use/50years/docs/50years_pharma_timeline_v3.pdf

19 Kaitini KI. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation, Clin Pharmacol Ther, 87: 2010, s. 356-361

20 Baird L, Teagarden R, Unger T i wsp. New medicines eight years faster to patients: blazing a new trail in drug development with adaptive licensing. SCRIP Regulatory Affairs 14.05.2013

21 Baird L, Hirsch Gigi. Adaptive licensing: creating a safe haven for discussions. SCRIP Regulatory Affairs, 20.08.2013.

ilości badań klinicznych. Wiedza o produkcie i jego wskazaniach jest następnie uszczegółowiana wraz z pozyskiwaniem nowych danych²². Adaptive Pathways może być szczególnie istotną inicjatywą dla najbardziej obiecujących, nowych leków przeciwnowotworowych z uwagi na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w onkologii i hematologii oraz cykl rozwoju tych produktów leczniczych.

Program pilotażowy Adaptive Pathways prowadzony jest w ramach tzw. bezpiecznego portu (ang. *safe harbour*). Oznacza to, że uczestnicy programu pilotażowego są chronieni przed potencjalnymi negatywnymi skutkami prac w jego ramach. Taka formuła ma na celu pełne zaangażowanie przemysłu farmaceutycznego i otwartą debatę na temat tego nowego podejścia celem jego dalszego kształtowania²¹. Etap I programu Adaptive Pathways zakończył się 28 lutego 2015 r. Wybrano w nim 10 produktów leczniczych, które spełniają kryteria skorzystania z programu. Z tej grupy wybrano 6 produktów leczniczych, które zostały zakwalifikowane do etapu II, obejmującego spotkania doradcze EMA – aplikant. Adaptive Pathways jest zatem obecnie przedmiotem rozwoju, a EMA będzie informować o postępach programu²³.

Krytyka tradycyjnego modelu rejestracji produktów leczniczych skupia się na braku oceny efektywności kosztowej i nieuwzględnianiu najnowszych doniesień nauki. W ramach tej krytyki można wskazać na bardzo konkretne podstawy rozwoju Adaptive Pathways. Są to w szczególności: potrzeby chorych związane z wczesnym dostępem do nowych, najbardziej wartościowych terapii, wyodrębnianie subpopulacji chorych uzyskujących największe korzyści terapeutyczne, wzrost znaczenia roli płatnika, konieczność wsparcia rozwoju leków.

Należy podkreślić, iż Adaptive Pathways nie prowadzi do obniżenia wymagań stosunku korzyści do ryzyka (ang. *risk/benefit balance*), ale bierze pod uwagę, że pewien większy stopień niepewności w odniesieniu do określonego produktu leczniczego może być przejściowo akceptowany w świetle istotnych niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych. Istotne jest także, że nieakceptowalne ryzyko dla danej grupy chorych, będzie ryzykiem dopuszczalnym dla innej, jeśli są oni pozbawieni alternatywy terapeutycznej.

Obecny rozwój nauki pozwala lepiej rozumieć molekularne mechanizmy chorób co prowadzi do większej indywidualizacji terapii i identyfikacji podgrup chorych kwalifikujących się do leczenia danym produktem leczniczym. W świetle obecnego tempa rozwoju terapii spersonalizowanych można przypuszczać, że stratyfikacja będzie jeszcze bardziej skomplikowana. Tym samym, standardowe randomizowane badania kliniczne, dzisiejsza podstawa dla rejestracji nowego leku, nie będą osiągalne z uwagi na niewielkie grupy chorych, a uszczegółowienie wiedzy o leku będzie mogło nastąpić dopiero po jego dopuszczeniu do obrotu.

Jednocześnie zapewnienie dostępu do produktu leczniczego będzie miało miejsce wtedy, kiedy produkt będzie nie tylko zarejestrowany, dostępny w sprzedaży, ale także dostępny finansowo. Z uwagi na rosnące ceny produktów leczniczych, konsekwentnie rośnie rola płatników. Uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu staje się jedynie warunkiem zapewnienia dostępu do produktu leczniczego na rynku. Tymczasem płatnicy wymagają szczegółowego udokumentowania skuteczności produktu leczniczego, a niekiedy również jego efektywności kosztowej. Obecnie wielu płatników w Europie wykorzystuje decyzję o objęciu refundacją nowego leku jako proces ciągły umożliwiający pozyskanie dodatkowych danych, mający zapewnić większą pewność co do kosztów uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Obejmuje to coraz częstsze korzystanie z instrumentów dzielenia ryzyka, ale jednocześnie konieczność aktualizowania decyzji refundacyjnej w oparciu o najnowsze dane medyczne.

3.3.2 Definicja Adaptive Pathways

Adaptive Pathways jest pojęciem relatywnie nowym, a co za tym idzie nie jest jednoznacznie zdefiniowane. EMA jeszcze do niedawna posługiwała się pojęciem Adaptive License, a zmiana terminologii została wprowadzona wraz z zakończeniem etapu I programu pilotażowego. Obok przytoczonych nazw w literaturze funkcjonują również takie jak: *staggered approval*, *progressive licensing* czy *medicines adaptive pathways for patients*.

Adaptive Pathways zostało określone jako prospektywne, planowe, elastyczne podejście do rejestracji leków. Poprzez wielokrotne

22 Woosley R L, Rice G. A new system for moving drugs to market. *Issues Sci. Technol.* (Winter) 2005, s.63–39

23 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf

etapy gromadzenia dowodów zmniejszających niepewności powstałe po rejestracyjnej ocenie i dostosowaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Adaptive Pathways zmierza to maksymalizacji pozytywnego wpływu nowego leku na zdrowie publiczne poprzez równoważenie potrzeby zapewnienia wczesnego dostępu do leku z koniecznością oceny odpowiednich, aktualizowanych informacji o korzyściach i ryzykach związanych ze stosowaniem leku, dzięki czemu decyzje terapeutyczne podejmowane są na podstawie dokładniejszych informacji²⁴. Dodatkowo w dokumencie ogłaszającym program pilotażowy podkreślono, że rejestracja nowego leku w ramach Adaptive Pathways zaczynać się powinna od wąskiego wskazania (niszy), które poprzez wielokrotne etapy zbierania informacji będzie poszerzane i redefiniowane co pozwoli maksymalizować korzyści zdrowotne oferowane chorym przez zarejestrowanie i potencjalne zastosowanie innowacyjnego produktu leczniczego²⁵.

Próbując dookreślić, czym jest Adaptive Pathways należy pamiętać o podstawach jego funkcjonowania i ustanowionych kryteriach. W szczególności program nie tworzy nowych instrumentów regulacyjnych czy instytucji prawnych. Ponadto, celem programu nie jest obniżenie wymogów w zakresie oceny relacji korzyści do ryzyka produktu leczniczego. Zasadniczo produkt leczniczy, aby móc skorzystać z programu, musi spełniać trzy kryteria:

1. Produkt leczniczy musi być rozwijany poprzez wielokrotną ocenę z równoczesnym stopniowym poszerzaniem wskazania rejestracyjnego i stopniową redukcją niepewności dotyczącą relacji korzyści do ryzyka.
2. Dla produktu leczniczego po dopuszczeniu do obrotu należy prowadzić „real-world monitoring”, gromadzenie danych i analizę stosowania, jako uzupełnienie randomizowanych badań klinicznych na potrzeby decyzji regulacyjnych. Istotne jest również korzystanie z działań minimalizujących ryzyko (ang. risk minimisation measures), takich jak prowadzenie rejestrów klinicznych czy edukacja pacjentów.
3. Wykazany potencjał refundacyjny produktu leczniczego, w szczególności pozytywne opinie agencji oceny technologii medycznych²⁶.

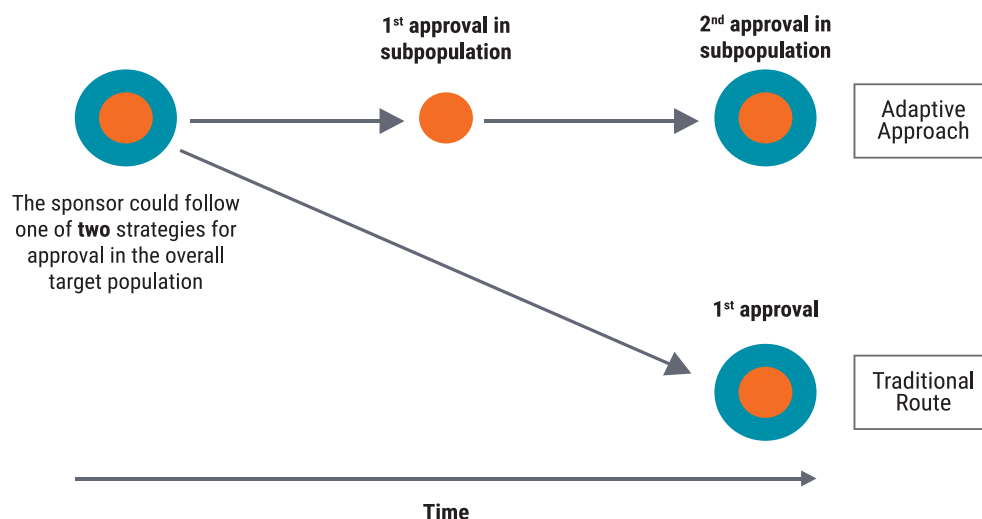
Należy podkreślić, że o objęcie danego produktu leczniczego programem Adaptive Pathways podmioty odpowiedzialne powinny aplikować odpowiednio wcześniej. Jeśli lek wkroczył już w III fazę badań klinicznych, to ma niewielkie szanse na skorzystanie z programu. Adaptive Pathways obejmuje istniejące instrumenty prawne wykorzystywane w procedurze rejestracji produktu leczniczego. Zazwyczaj pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie pozwoleniem warunkowym lub pozwoleniem wyjątkowym (ang. *under exceptional circumstances*). Co więcej, produkt leczniczy dopuszczony w ramach Adaptive Pathways będzie miał bardzo rozbudowany plan minimalizacji ryzyka, a także będzie poddany innym, dodatkowym obowiązkom związanym z monitorowaniem działań niepożądanych. Finalnie tryb dopuszczania do obrotu leków biorących udział w Adaptive Pathways będzie zależał od poziomu dowodów naukowych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny.

Wyróżnia się zasadniczo dwa modelowe scenariusze Adaptive Pathways. W obu scenariuszach zapewniony zostanie wczesny dostęp chorych do innowacyjnego leczenia a także rzetelna ocena ekonomiczna o ile do analiz ekonomicznych pozyskano dane umożliwiające przeprowadzenie takiej oceny.

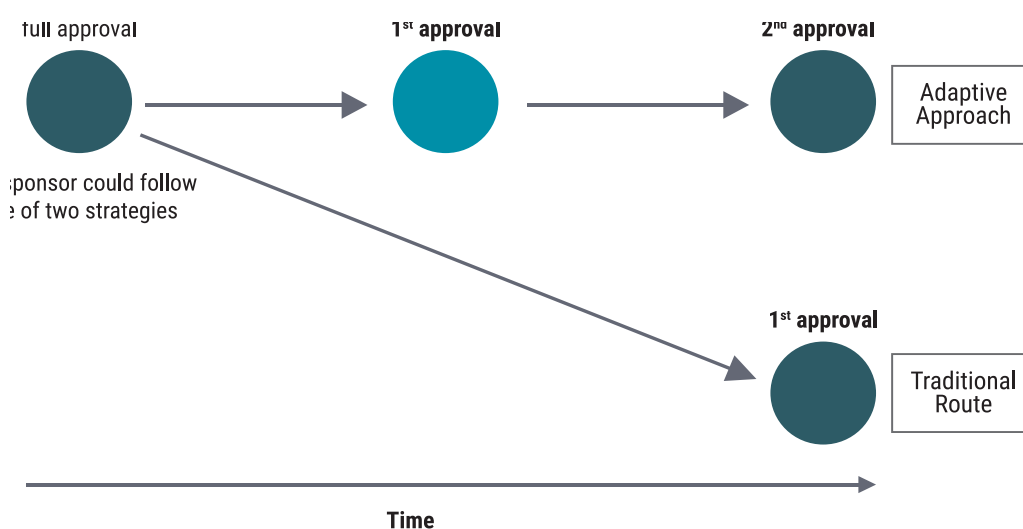
24 Eichler H G i wsp. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. Clin. Pharmacol. Ther. 91: s. 428(2012)

25 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf

26 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/09/WC500172810.pdf



Rysunek 1. Wczesny dostęp do leku poprzez stopniowe rozszerzanie wskazania rejestracyjnego leku, począwszy od najbardziej potrzebującej grupy chorych. Źródło: www.ema.europa.eu.



Rysunek 2. Wczesny dostęp do leku poprzez warunkową rejestrację powiązaną z obligatoryjnym gromadzeniem danych porejestracyjnych w zakresie skuteczności leczenia. Źródło: www.ema.europa.eu.

W pierwszym scenariuszu wskazanie rejestracyjne dla leku będzie poszerzane stopniowo, począwszy od wąskiego wskazania obejmującego podgrupę chorych o największych potrzebach medycznych. Następnie rejestracja będzie rozszerzana o kolejne podgrupy chorych (rys.1).

Drugi scenariusz dotyczy sytuacji, w której dopuszczony do obrotu produkt leczniczy poddany jest wielu warunkom, restrykcjom i wymogom w celu ograniczenia niepewności związanych z działaniem tego produktu leczniczego, a wraz z kolejnym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu rygor ten jest zdejmowany np. pozytywna decyzja o dopuszczeniu do obrotu będzie wydana na podstawie przedłożonych korzystnych wyników badań oceniających zastępcze punkty końcowe z jednoczesnym zobowiązaniem podmiotu odpowiedzialnego do gromadzenia danych porejestracyjnych, które posłużą do finalnego potwierdzenia przez EMA skuteczności i bezpieczeństwa nowego leku. W przypadku potwierdzenia wysokiej skuteczności w warunkach rzeczywistych, lek uzyskiwał będzie pełną rejestrację (rys.2).

3.3.3. Podstawy prawne

Adaptive Pathways nie jest nową instytucją prawną, ale rozwiązaniem wykorzystującym istniejące już instrumenty prawne. Wobec braku zmian legislacyjnych dookreślenia wymagają podstawy prawne programu. Należy tu wskazać na cztery uregulowania. Pierwszym jest ogólna kompetencja Europejskiej Agencji Leków w zakresie rejestracji leków. Drugim jest obowiązek podmiotu odpowiedzialnego do ciągłego aktualizowania wiedzy o produkcie leczniczym. Trzecim jest nowa, wprowadzona w 2010 r. legislacja dotycząca nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance*). Czwartym natomiast warunkowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych.

Zgodnie z art. 55 Rozporządzenia 727/2004/WE EMA jest odpowiedzialna za koordynację istniejących środków naukowych przekazanych jej do dyspozycji przez państwa członkowskie w celu oceny i kontroli produktów leczniczych. Ponadto § 20 preambuły tego rozporządzenia wskazuje, że EMA odpowiedzialna jest za całościowe zarządzanie wspólnotowym systemem dopuszczania do obrotu produktów leczniczych. Ta właśnie rola stanowi podstawę do kierowania procesem rejestracji leków na terytorium UE, co EMA realizuje poprzez publikację zaleceń, standardów, wytycznych, a także poprzez inicjowanie zróżnicowanych projektów w ramach istniejących przepisów prawnych. Program Adaptive Pathways stanowi przykład koordynacji i zarządzania procesem rejestracyjnym przez Europejską Agencję Leków.

Pełna wiedza o produkcie leczniczym może być zdobyta tylko w codziennej praktyce klinicznej, dlatego po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do ciągłego rozwijania tej wiedzy. Stanowi o tym art. 23 Dyrektywy 2001/83/WE, który wymaga, by podmiot odpowiedzialny zapewnił, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego odzwierciedla aktualny stan wiedzy naukowej i technicznej. Z tego też powodu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest wydawane początkowo na okres 5 lat. Tym samym system rejestracyjny niezależnie od modelu Adaptive Pathways rozpoznaje fakt „cykliczności życia produktu leczniczego”.

Nadzór nad produktem dopuszczonym do obrotu wymaga skutecznych instrumentów prawnych. Te zostały rozbudowane wraz z reformą *pharmacovigilance* w 2010 r. poprzez implementację przepisów Rozporządzenia 1235/2010 i Dyrektywy 2010/84/EU. Nowelizacja ta wprowadziła nowe podejście do monitorowania porejestracyjnego (ang. *postmarket monitoring*), liczne nowe obowiązki podmiotów odpowiedzialnych oraz organów nadzoru, z wyraźnym celem poprawienia zarządzania niepewnością wobec produktu leczniczego, istniejącą w momencie wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wystarczy wskazać na obowiązek przestrzegania wytycznych dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *good pharmacovigilance practices guidelines*), wprowadzenie pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance master file*), ściślejszych planów zarządzania ryzykiem i rozbudowane regulacje dotyczące badań po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu²⁷. Tym samym rola nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii została wzmocniona.

Kluczowym elementem Adaptive Pathways są pozwolenia warunkowe i pozwolenia wyjątkowe. W tym miejscu należy przypomnieć, że te rodzaje pozwoleń na dopuszczenie do obrotu są różnym instrumentem prawnym od pozwoleń z warunkami, które wydawane są na podstawie art. 9 ust. 4 Rozporządzenia 726/2004 lub zgodnie z art. 21a Dyrektywy 2001/83/EC. Pozwolenia warunkowe i wyjątkowe pozwalają na dopasowanie treści decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego z założeniami progresywnego poszerzania wiedzy o nim. Podstawą prawną do pozwolenia warunkowego jest art. 14 ust. 7 Rozporządzenia 726/2004, który wskazuje, że po konsultacji z wnioskodawcą wydanie pozwolenia może zostać powiązane z nałożeniem pewnych szczególnych obowiązków, które są corocznie przeglądane przez EMA. Wykaz tych obowiązków czyni się publicznie dostępnym, a pozwolenie warunkowe ważne jest jeden rok.

Komisja Europejska wydała Rozporządzenie 507/2006, w którym dookreśliła zakres pozwolenia warunkowego. Zgodnie z przepisami rozporządzenia pozwolenie warunkowe może być wydane dla produktu leczniczego przeznaczonego do leczenia zapobiegania lub diagnostyki medycznej chorób poważnie upośledzających lub zagrażających życiu, produktu leczniczego wykorzystywanego w stanach nadzwyczajnych lub produktu leczniczego sierociego. Pozwolenie to może być zostać przyznane, mimo iż finalne dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego nie zostały dostarczone jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni a wnioskodawca uzupełni brakujące dane kliniczne, produkt odpowiada na

27 Oye K, Baird L G, Chia A i wsp. Legal foundations of adaptive licensing. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep; 94(3): s. 309-11

niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku tego produktu przewyższają ryzyko związane z faktem dysponowania niepełnymi danymi. Warunki określone w pozwoleniu mają zapewnić uzupełnienie wiedzy o produkcie leczniczym. Pozwolenie warunkowe jest przekształcane w normalne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu po spełnieniu warunków.

Pozwolenie wyjątkowe natomiast zostało zdefiniowane w art. 14 ust. 8 Rozporządzenia 726/2004. Zgodnie z tym przepisem w wyjątkowych okolicznościach i po konsultacji z wnioskodawcą, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane z zastrzeżeniem określonych warunków, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego, powiadomienia właściwych władz o wszystkich incydentach odnoszących się do stosowania tego produktu oraz działań, jakie mają zostać podjęte. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może być wydane jedynie w przypadku gdy wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie dostarczyć kompleksowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania, z przyczyn obiektywnych i możliwych do zweryfikowania, oraz musi opierać się na przyczynach określonych w załączniku I do dyrektywy 2001/83/WE. Dalsze obowiązywanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzależnione jest od wyniku rocznej ponownej oceny tych warunków.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w swoich wytycznych wyjaśnił różnicę między pozwoleniem warunkowym a pozwoleniem wyjątkowym²⁸. Wskazano w szczególności, że jeśli możliwe jest uzupełnienie przez wnioskodawcę badań klinicznych w krótkim czasie to należy rozważyć pozwolenie warunkowe. Pozwolenie wyjątkowe powinno adresować sytuację, w których takiej możliwości nie ma. Warunki zaś w nim określone zazwyczaj dotyczą bezpieczeństwa produktu leczniczego. Co ważne, pozwolenie wyjątkowe pozostaje zasadniczo pozwoleniem wyjątkowym, nawet po spełnieniu warunków w nim określonych.

Program Adaptive Pathways, mimo, że często opiera się o pozwolenia warunkowe i wyjątkowe, nie powinien być utożsamiany z tymi instrumentami prawnymi²⁹. Program wiąże się ze zwiększoną rolą koordynacyjną EMA, a jego zakres obejmuje rozszerzanie zastosowania produktu oraz jego efektywne udostępnianie chorym, czemu służy również zaangażowanie w projekt organizacji pacjenckich i agencji oceny technologii medycznych.

3.3.4. Realizacja programu

Projekt Adaptive Pathways w trakcie przygotowywania niniejszego raportu był w trakcie realizacji, zatem brak jest jeszcze wyników jego realizacji czy podsumowań. Europejska Agencja Leków jako przykład efektywnego wykorzystania programu już w pierwszym dokumencie ogłaszającym projekt Adaptive Pathways przytoczyła rejestrację leku onkologicznego mającego zastosowanie w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry, u których potwierdzono występowanie określonych mutacji w genie BRAF. Dzięki stopniowej rejestracji, pewna grupa chorych na zaawansowanego czerniaka złośliwego mogła uzyskać skuteczną opcję terapeutyczną kilka lat wcześniej niż miałyby to miejsce w tradycyjnym modelu rejestracji. Jednocześnie nacisk jest położony na progresywne rozszerzanie wskazania. Oznacza to, iż oferowany przez program model rejestracji leku sprawdza się w szczególności w odniesieniu do terapii ukierunkowanych molekularnie (spersonalizowanych) stosowanych w onkologii i hematologii. Z drugiej strony warto zauważyć, że system wyłączności rynkowej w Unii Europejskiej oparty jest o model 8+2+1, co oznacza, że maksymalny czas, po którym możliwe jest wprowadzenie do obrotu produktu generycznego to 11 lat, niezależnie od zarejestrowanych wskazań. Oznacza to, że niektóre podmioty odpowiedzialne mogą nie być zainteresowane udziałem w programie ponieważ początkowa rejestracja w bardzo wązonym wskazaniu skonsumuje znaczną część okresu wyłączności rynkowej, co finalnie skutkować będzie zmniejszeniem przychodów podmiotu odpowiedzialnego.

Obecnie prowadzony jest przez EMA dialog z narodowymi płatnikami i agencjami HTA w celu rozważania możliwości refundacji w poszczególnych krajach UE w oparciu o badania fazy II. Stanowi to przejaw podejścia skoncentrowanego na chorych i zaznaczającego, że produkt zarejestrowany, ale kosztowo niedostępny nie zmienia w żaden sposób ich sytuacji. Ponadto produkt leczniczy pozostający poza systemem refundacyjnym nie będzie mógł być stosowany w codziennej praktyce klinicznej,

28 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf

29 Susan R. Forda, Richard Bergström, Magda Chlebus i wsp. Priorities for improving drug research, development and regulation. *Nature Reviews Drug Discovery* 12, s. 247-248 (April 2013)

co w przypadku Adaptive Pathways uniemożliwi również zebranie dodatkowych danych. Należy podkreślić, że formularz programu Adaptive Pathways wymaga także opisu potencjału refundacyjnego produktu, co wymaga ciągłej interakcji z agencjami HTA.

Do tej pory do projektu Adaptive Pathways zaangażowano niektóre europejskie, rządowe agencje oceny technologii medycznych. Część z nich współpracowała z EMA już na etapie projektowania założeń do projektu, w związku z czym ich dalszy udział w projekcie był znacznie większy. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że podmiot odpowiedzialny ma prawo wnioskować o to, która krajowa agencja HTA będzie dokonywała oceny jego technologii medycznej w ramach programu. Obecnie EMA przy współpracy z siecią rządowych agencji HTA (EuNetHTA) opracowuje platformę współpracy w ramach Adaptive Pathways. Celem projektu, który nosi nazwę ADAPT-SMART jest dookreślenie zaangażowania i roli wszystkich uczestników rynków w inicjatywę Adaptive Pathways oraz stworzenie bezpośrednich mechanizmów współpracy.

Od 2015 r. EMA zaplanowała również zaangażowanie pacjentów w program Adaptive Pathways, pod kątem ustalenia najkorzystniejszych rozwiązań w zakresie oceny efektów leczenia przez pacjentów (ang. Patient Reported Outcomes, PRO), projektów badań klinicznych oraz znaczenia wyników badań z perspektywy chorego. Doświadczenia EMA zebrane w ramach projektu Adaptive Pathways będą stanowiły wkład do dalszych prac dla eksperckiej grupy roboczej – STAMP (ang. Safe and Timely Access of Medicines to Patients) działającej przy Pharmaceutical Committee.

Dotychczas, w ramach projektu wyselekcjonowano 6 produktów leczniczych, które będą stanowiły przedmiot oceny w etapie 2 projektu³⁰. W opublikowanym przez EMA komunikacie, Agencja poinformowała, że podsumowanie wyników projektu Adaptive Pathways zostanie przeprowadzone, kiedy przynajmniej 6 leków zakończy procedurę równoległych konsultacji naukowych z agencjami HTA³¹.

Inicjatywę Europejskiej Agencji Leków jaką stanowi projekt Adaptive Pathways należy ocenić pozytywnie i podkreślić, że jest ona unikatowa w skali świata. Wreszcie, na podstawie powyższych rozważań należy zaznaczyć istotność programu dla nowych, najbardziej wartościowych leków przeciwnowotworowych, które wydają się szczególnie właściwymi kandydatami do skorzystania z tego modelu.

30 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf

31 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002244.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

4. WCZESNY DOSTĘP DO LEKÓW NIEZAREJESTROWANYCH

4.1. Regulacje unijne

4.1.1. Programy *compassionate use*

Compassionate use stanowi formę legalnego dostępu chorego do leku, który nie został dopuszczony do obrotu. Programy *compassionate use* są na terenie Unii Europejskiej realizowane dla chorych, którzy nie uzyskują korzyści klinicznych ze stosowania leków zarejestrowanych lub nie mogą zostać zakwalifikowani do badania klinicznego.

Mają one na celu ułatwienie ciężko chorym dostępu do nowych opcji leczenia pozostających formalnie w fazie badań. Programy *compassionate use* są uregulowane szczegółowo przez prawo poszczególnych państw członkowskich UE i oferują chorym wczesny dostęp do leku najczęściej w trybie indywidualnych wniosków. Oprócz tego, prawodawstwo unijne zapewnia państwom członkowskim możliwość zwrócenia się do Komisji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) z wnioskiem o wydanie opinii dla wszystkich państw członkowskich UE na temat zarządzania, dystrybucji i korzystania z niektórych leków w ramach *compassionate use*. CHMP określa również grupy chorych, które mogą korzystać z programów tego rodzaju^{32,33}. Zgodnie z art. 83 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 państwa członkowskie powinny zagwarantować:

- poprawę dostępu dla chorych w UE do programów *compassionate use*,
- wspólne podejście odnoszące się do warunków stosowania, warunków dystrybucji oraz zdefiniowania grup pacjentów kierowanych do programów *compassionate use* oferujących nowe niedopuszczone do obrotu leki,
- poprawę przejrzystości pomiędzy państwami członkowskimi w zakresie dostępności chorych do leczenia.

Ponadto, zgodnie z powyższą regulacją programy *compassionate use* mają zastosowanie wyłącznie do leków, dla których wyniki badań wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznych przez chorych na choroby zagrażające życiu, przewlekłe lub prowadzące do poważnej niepełnosprawności, przy jednoczesnym braku zarejestrowanej opcji leczenia dla tej grupy chorych. Lekarz prowadzący w pierwszej kolejności powinien zasugerować choremu udział w odpowiednim badaniu klinicznym, a w sytuacji braku możliwości zakwalifikowania się do takiego badania, udzielić informacji na temat obowiązującej w danym kraju ścieżki dostępu do leczenia w trybie *compassionate use*.

Art. 83 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 nie ma zastosowania do produktów leczniczych zarejestrowanych przez EMA w procedurze centralnej (również w odniesieniu do wskazań innych niż określone w ChPL) oraz sytuacji określonych w treści art. 5 Dyrektywy 2001/83/EC2.

CHMP może opracowywać zalecenia dla wszystkich państw członkowskich UE, zarządzać, dystrybuować i stosować określone leki w ramach programów *compassionate use*. CHMP może przygotować zalecenia na wniosek danego państwa członkowskiego, które nie zastępują ustawodawstwa krajowego, a jedynie stanowią jego uzupełnienie. Nie tworzą również żadnych ram prawnych dla pozostałych państw członkowskich UE. Zalecenia CHMP są opcjonalne i realizowane wyłącznie przez państwa członkowskie, które chcą wykorzystać je na potrzeby realizowanych programów *compassionate use*. Dodatkową rolę zaleceń EMA jest ujednolicenie programów *compassionate use* w całej Unii Europejskiej³⁴.

EMA publikuje na swojej stronie internetowej listę opinii na temat stosowania leków w trybie *compassionate use*, zaaprobowanych przez CHMP. Rejestr ten zawiera również informacje dotyczące zaleceń Agencji m.in. określenie grup chorych, u których lek może być stosowany, schematy leczenia.

32 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691

33 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf

34 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069898.pdf

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi programów *compassionate use*, programy te nie mogą stanowić substytutu badań klinicznych, w zakresie wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Jakkolwiek pewne dodatkowe dane dotyczące stosowanych w tym trybie technologii medycznych mogą być sprawozdawane i gromadzone³⁵.

Programy *compassionate use* należy odróżnić od tzw. programów rozszerzonego dostępu (*ang. expanded access programs*), w ramach których chorzy również mogą uzyskać dostęp do niezarejestrowanych leków. Przedsiębiorstwo wytwarzające obiecujący lek może wybrać jeden z takich programów, aby umożliwić kontynuację leczenia chorych rozpoczętego w ramach badania klinicznego. W państwach członkowskich programy tego typu są najczęściej rejestrowane przez odpowiednie władze krajowe w takim samym trybie, jak badania kliniczne³.

Programów *compassionate-use* nie należy mylić także z donacją leku bezpośrednio przez producenta na imienne zamówienie dla chorego. Tryb ten został uregulowany w art. 5 Dyrektywy 2001/83/EC i nazywany jest często „leczeniem na imienny wniosek” (*ang. treatment on a named-patient basis*). Polega on na wnioskowaniu przez lekarza prowadzącego o donację niezarejestrowanego jeszcze leku dla konkretnego chorego.

4.1.2. *Treatment on named-patient basis*

Ustawodawstwo europejskie umożliwia również donację niezarejestrowanego leku bezpośrednio przez producenta na imienne zamówienie dla chorego. Tę formę wczesnego dostępu do leku reguluje art. 5 Dyrektywy 2001/83/EC i nazywana jest ona często „leczeniem na imienny wniosek” (*ang. treatment on a named-patient basis*). Przepis ten umożliwia lekarzowi prowadzącemu leczenie wnioskowanie o donację niezarejestrowanego jeszcze leku dla konkretnego chorego. W tych przypadkach lekarz prowadzący leczenie kontaktuje się bezpośrednio z producentem. Warto zauważyć, że nie istnieje żaden centralny rejestr donacji przekazywanych chorym w takim trybie³.

Zgodnie z treścią artykułu 5 Dyrektywy 2001/83/EC państwa członkowskie mogą, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb medycznych, wyłączyć z zakresu przepisów Dyrektywy 2001/83/EC produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze zamówienie, zgodnie ze specyfikacją przygotowaną przez lekarza prowadzącego leczenie i do stosowania przez indywidualnego pacjenta na jego bezpośrednią osobistą odpowiedzialność³⁶.

Państwa członkowskie mogą tymczasowo zezwolić na dystrybucję niezarejestrowanego produktu leczniczego w związku z podejrzeniem lub potwierdzeniem rozprzestrzeniania się szkodliwych czynników tj. czynniki chorobotwórcze, toksyny, czynniki chemiczne lub promieniowanie jądrowe. Ponadto, artykuł 5 Dyrektywy 2001/83/EC obowiązuje państwa członkowskie do ustanowienia przepisów, zgodnie z którymi podmioty odpowiedzialne, producenci i pracownicy służby zdrowia nie podlegają odpowiedzialności cywilnej ani administracyjnej z tytułu skutków związanych ze stosowaniem produktu leczniczego w sposób niezgodny z ChPL lub skutków związanych z wykorzystaniem niezarejestrowanego produktu leczniczego, gdy takie stosowanie jest zalecane lub wymagane przez właściwe władze. Zalecenia władz powinny wynikać z podejrzenia lub potwierdzenia zagrożenia czynnikami szkodliwymi (chorobotwórczymi, chemicznymi, radioaktywnymi lub toksynami). Przepisy art. 5 mają zastosowanie niezależnie od faktu czy produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej lub krajowej³⁷.

35 Guideline on compassionate-use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) No726/2004.

36 http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf

37 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20081230:PL:PDF>

Artykuł 5 Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi

1. Państwo członkowskie może, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze [niewywołane] zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionej [uprawnionej] osoby wykonującej zawód związany z ochroną zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na jej bezpośrednią osobistą odpowiedzialność.

2. Państwa Członkowskie mogą tymczasowo zezwolić na dystrybucję nie objętego pozwoleniem produktu leczniczego działając w reakcji na podejrzenie lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jądrowego, z których każdy może powodować szkodę.

3. Bez uszczerbku dla ust. 1, Państwa Członkowskie ustanawiają przepisy w celu zapewnienia, że posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, producenci i osoby wykonujące zawody związane z ochroną zdrowia nie podlegają odpowiedzialności cywilnej lub administracyjnej z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego w sposób inny niż w zakresie dopuszczonych wskazań lub z tytułu skutków stosowania produktu leczniczego, który nie został dopuszczony, w przypadku gdy takie zastosowanie jest zalecane lub wymagane przez właściwe władze w reakcji na podejrzenie lub potwierdzone rozprzestrzenianie się czynników chorobotwórczych, toksyn, czynników chemicznych lub promieniowania jądrowego, z których każdy może powodować szkodę. Takie przepisy stosuje się bez względu na to czy pozwolenie krajowe czy wspólnotowe zostało przyznane.

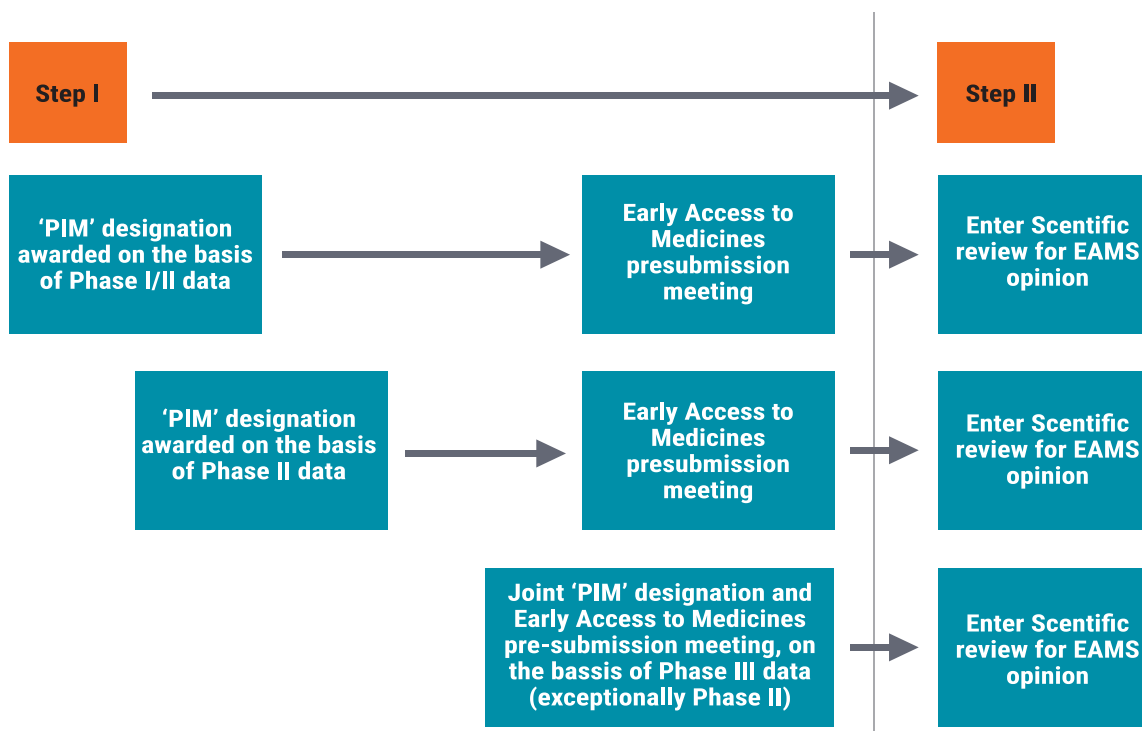
4.2. Wielka Brytania

W kwietniu 2014 r. rząd Wielkiej Brytanii podjął decyzję o wprowadzeniu formalnej ścieżki urzędowej, która umożliwi ciężko chorym wczesny dostęp do innowacyjnych leków w ramach świadczeń finansowanych przez NHS pod warunkiem uzyskania przez producenta leku zgody krajowej Agencji Rejestracji Leków i Produktów Medycznych – MHRA (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). W konsekwencji nowym zadaniem MHRA stała się ocena stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem nowych leków, dla których podmioty odpowiedzialne mogą ubiegać się o wczesny dostęp dla chorych. W pierwszym etapie procedury wnioskodawca ubiega się o nadanie przez MHRA produktowi leczniczemu statusu **PIM** (ang. **Promising Innovative Medicine**; PIM designation). Stanowi to pewną analogię to amerykańskiej procedury przyznawania statusu Breakthrough Therapy. Procedura ta omija standardową drogę oceny przez inne urzędy w procesie dopuszczenia do obrotu nowych leków (EMA, NICE lub SMC). Leki biorące udział w programie przekazywane są bezpłatnie. Opinia MHRA nie zastępuje w żadnym stopniu standardowej procedury dopuszczenia do obrotu dla produktów leczniczych.

Proces ubiegania się o objęcie programem wczesnego dostępu podzielony jest na 2 etapy:

- Nadanie produktowi leczniczemu statusu PIM (etap 1),
- Szczegółowa analiza dowodów naukowych i opinia naukowa dotycząca korzyści zdrowotnych dla chorych, uzasadniających wczesny dostęp do leku (etap 2).

Opinia MHRA ważna jest przez rok i może być wydana ponownie.



Rysunek 3. Etapy przyznawania statusu Promising Innovative Medicine przez MHRA w Wielkiej Brytanii.
Źródło: www.mhra.gov.uk.

Nadanie statusu PIM niezarejestrowanym jeszcze lekom objęcie ich programem EAMS (ang. Early Access to Medicines Scheme), dedykowanym leczeniu, diagnostyce lub prewencji chorób zagrażających życiu lub chorób poważnie upośledzających. Szczególną uwagę przywiązuje się do niezaspokojonych potrzeb medycznych chorych.

Status PIM nadawany jest przez MHRA na podstawie dostępnych klinicznych i pozaklinicznych danych na temat innowacyjnego produktu leczniczego w określonym wskazaniu. Dopiero po uzyskaniu statusu PIM dla danego produktu leczniczego wnioskodawca może przystąpić do udziału w programie zgodnie z kryteriami EAMS (etap II)³⁸. Wnioskodawcy mogą ubiegać się o nadanie statusu PIM kiedy wstępne dane z badań klinicznych wskazują, że produkt leczniczy może oferować chorym istotną korzyść kliniczną w ciężkich i zagrażających życiu stanach klinicznych.

Aby uzyskać status PIM należy spełnić 3 następujące kryteria:

Kryterium 1. Wskazanie powinno dotyczyć jednostki chorobowej zagrażającej życiu lub poważnie upośledzającej (ang. seriously debilitating) z jednoczesnym wysokim stopniem niezaspokojenia potrzeby medycznej, definiowanym jako brak metody leczenia chorych w danym stanie klinicznym lub istotne ograniczenia istniejących metod leczenia. Nasilenie choroby u wnioskowanej populacji chorych powinno być uzasadnione obiektywną i mierzalną informacją medyczną (lub epidemiologiczną), uwzględniającą zachorowalność i śmiertelność oraz utratę jakości życia. Wnioskodawca dołącza do wniosku krytyczny przegląd metod leczenia, diagnozowania lub prewencji, aktualnie dostępnych w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii. Przegląd ten powinien być przeprowadzony z uwzględnieniem oceny stosowania wskazanych metod, opartej o analizę wymiernych danych (np. dane dotyczące: przeżycia chorych, przeżycia do czasu progresji choroby/nawrotu choroby, jakości życia związanej ze zdrowiem). Wnioskodawca powinien przedstawić uzasadnienie, dlaczego obecne metody nie są odpowiednie.

³⁸ <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con392849.pdf>

Kryterium 2. Wnioskowany produkt leczniczy może oferować istotną przewagę nad aktualnie stosowanym w UK standardem postępowania. Wnioskodawca powinien przedłożyć wstępne dowody naukowe, oparte na danych przedklinicznych i klinicznych, wskazujące na korzyści kliniczne i wielkość efektów zdrowotnych o istotnym znaczeniu dla chorych, które nie mogą być uzyskane przy zastosowaniu aktualnie dostępnych w ramach NHS technologii medycznych. Oceny prawdopodobieństwa realizacji roszczeń tego wyrobu należy podać, na podstawie całości informacji dostępnych w czasie nadawania statusu PIM. W zależności od produktu, może to obejmować, ale nie jest ograniczone do, bezpośrednie lub pośredniego porównania z istniejącymi terapiami / standardu opieki w Wielkiej Brytanii, lub dowodu potencjalnego efektu leczenia w etiologii stanu lub podobnej skuteczności, ale lepszej ogólnej tolerancji w porównaniu do istniejących terapii. Ocena prawdopodobieństwa oczekiwanych korzyści klinicznych, uzyskiwanych przez chorych dzięki zastosowaniu wnioskowanego produktu leczniczego powinna uwzględniać wszystkie informacje dostępne w czasie ubiegania się o status PIM. W zależności od produktu leczniczego, mogą one obejmować również bezpośrednie lub pośrednie porównanie z terapiami stanowiącymi standard opieki w Wielkiej Brytanii lub dowody naukowe na podobną skuteczność, ale lepszą ogólną tolerancję przez chorych w porównaniu do istniejących terapii.

Kryterium 3. Potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego jest mniejsze niż korzyści zdrowotne co pozwala na oczekiwanie dodatniego bilansu ryzyko/korzyści. Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka związanego z nową technologią powinien opierać się na wstępnych dowodach naukowych, przedłożonych przez Wnioskodawcę i wskazywać na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Firmy ubiegające się o nadanie statusu PIM powinny wypełnić w całości formularz wniosku o status PIM, wskazując szczegółowo, które kryteria desygacji są spełniane przez produkt. Wypełniony i kompletny formularz powinien być wysłany elektronicznie do koordynatora MHRA EAMS (eams@mhra.gsi.gov.uk). Wnioskodawca zobligowany jest do wniesienia opłaty za spotkanie doradcze w sprawie uzyskania statusu PIM. Opłata ta uwzględnia jednocześnie koszty naukowego spotkania doradczego dotyczącego rozwoju klinicznego produktu³⁹.

Wszystkie opłaty powinny zostać wniesione przez wnioskodawcę w ciągu 30 dni od otrzymania wezwania do zapłaty od MHRA. Wniosek o nadanie statusu PIM jest rozpatrywany przez zespół ds. oceny wniosku standardowo w ciągu 4 tygodni. Program posiedzenia zespołu ogranicza się do weryfikacji spełnienia przez wnioskowany produkt leczniczy 3 kryteriów. Posiedzenie nie może trwać dłużej niż jedną godzinę. Posiedzenie zespołu standardowo odbywa się w siedzibie MHRA w Londynie, jakkolwiek istnieje możliwość przeprowadzenia telekonferencji jeśli opcja taka jest preferowana przez wnioskodawcę. Wnioskodawca może również wystąpić do MHRA z wnioskiem o odrębne spotkanie poświęcone konsultacjom naukowym (dot. m.in. kwestii jakości, statystyki, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa, pharmacovigilance)⁴⁰. Po posiedzeniu zespołu w sprawie nadania statusu PIM, opracowuje się rekomendację, która jest przekazywana dyrekcji MHRA.

Pierwszym lekiem, który otrzymał status 'Promising Innovative Medicine' (PIM) w ramach ścieżki wczesnego dostępu chorych do innowacyjnego leku była spersonalizowana immunoterapia glejaków DCVax-L firmy Northwest Biotherapeutics. Lekami, które do tej pory zostały objęte programem EAMS są: niwolumab w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i chorych na czerniaka skóry oraz pembrolizumab w leczeniu chorych na czerniaka skóry⁴¹.

39 <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Feespayablefortheregulationofmedicines/Scientificadvice meetings/index.htm>

40 <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Informationforlicenceapplicants/Otherusefulservicesandinformation/Scientificadviceforlicenceapplicants/index.htm>

41 <http://www.pharmafile.com/news/197789/merck-s-cancer-drug-sees-first-ever-early-access-nod>

Tabela 2. Statystyka wniosków o objęcie programem wczesnego dostępu złożonych do MHRA w okresie 04.2014 - 03.2015.

Źródło: www.gov.uk⁴².

Wnioski o objęcie leku programem wczesnego dostępu (EAMS)	
Etap I (nadanie statusu PIM)	
Wnioski złożone	10
Przyznany status PIM	6
Wnioski odrzucone	1
Wnioski rozpatrywane	3
Etap II (opinia naukowa)	
Wnioski złożone	4
Opinie pozytywne	1
Wnioski rozpatrywane	3

4.3. Szwajcaria

Przykładem efektywnie zarządzanego dostępu chorych do terapii niezarejestrowanych jest model szwajcarski. Wykorzystuje on, wprowadzony przez Helsana Group (największy płatnik w obszarze świadczeń zdrowotnych w Szwajcarii), algorytm (MediScore) wspierający podejmowanie decyzji refundacyjnych w odniesieniu to terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off label use*). W toku współpracy rządu z ubezpieczycielami i sektorem farmaceutycznym wypracowano specjalny algorytm, za pomocą którego oceniane są obecnie korzyści terapeutyczne oferowane chorym przez wnioskowane terapie. Jeśli terapia jest efektywna, to może być refundowana mimo braku wskazania rejestracyjnego. Podstawą podejmowanych decyzji jest wykorzystanie zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*; EBM).

Regulacje prawne wprowadzone w Szwajcarii oparto o zasadę proporcjonalności poziomu odpłatności do wielkości przewidywanej korzyści terapeutycznej. Specjaliści z Helsana Group dokonują oceny korzyści terapeutycznych za pomocą MediScore dla leków stosowanych *off label* przed rozpoczęciem postępowania. Progi istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych (OS i PFS) oparto o wytyczne ASCO z 2013 r.⁴³

Opracowany w 2011 r. przez specjalistów z Helsana Group algorytm dąży do uzyskania obiektywności, transparentności i weryfikowalności podejmowanych decyzji. Zasadnicze jest uzyskanie znaczącej korzyści terapeutycznej. Pod uwagę brana jest również jakość dowodów (Tab. 2). Algorytm MediScore umożliwia uwzględnienie oczekiwanych u chorego indywidualnych korzyści klinicznych również na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, a więc z poszanowaniem zasad etycznych, co podkreślają jego autorzy.

Ocena według MediScore pozwala zakwalifikować lek do jednej z czterech kategorii: A, B, C i D (Tab. 3). Poszczególne kategorie oceny leku są określane ilościowo według wytycznych ASCO i ESMO. Kwantyfikuje się również wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii (zdarzenia niepożądane) ocenianego leku, który ma być sfinansowany w ramach ubezpieczenia.

Kategorie A i B wskazują na możliwość uzyskania przez chorego większych korzyści terapeutycznych. Kategoria C odpowiada

⁴² https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/430035/PIM_designation_statistics_-_May_2015.csv/preview

⁴³ <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/06/16/JCO.2015.61.6706>

wątpliwej korzyści terapeutycznej wykazanej w badaniach, ale możliwej do uzyskania w indywidualnym przypadku. Kategoria D wskazuje na brak dowodów na uzyskanie oczekiwanej korzyści klinicznej.

Algorytm MediScore wykorzystuje przegląd doniesień naukowych, dzięki któremu przypisanie leku do kategorii A lub B gwarantuje odpowiednie finansowanie leczenia, kategoria C oznacza finansowanie leczenia pod warunkiem uzyskania u chorego oczekiwanych korzyści klinicznych (w przypadku ich braku producent finansuje koszt leku). W przypadku leku kategorii C płatnik proponuje producentowi zawarcie odpowiedniej umowy podziału ryzyka, w ramach której zdefiniowana zostaje oczekiwana korzyść terapeutyczna. W przypadku opublikowania nowych dowodów naukowych wnoszących istotne informacje możliwa jest zmiana kategorii przypisanej lekowi na wyższą lub niższą.

Tabela 3. Punktacja korzyści terapeutycznych i jakości dowodów naukowych stosowana względem leków stosowanych off label w Szwajcarii (MediScore).

MediScore	
Jakość danych	9 pkt
Poziom dowodów naukowych (ang. <i>evidence level</i>)	
Istotność statystyczna (wartość p)	
Jakość czasopisma, w którym opublikowano wyniki	
Skuteczność leku	13 pkt
OS, PFS, RR	
Klinicznie istotne korzyści terapeutyczne (zgodnie z wytycznymi ASCO)	
Zdarzenia niepożądane	5 pkt
Całkowita maksymalna liczba punktów	27 pkt

Skróty: OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*); RR – wskaźnik odpowiedzi (ang. *response rate*).

Tabela 4. MediScore – klasyfikacja leków ze względu na oferowaną chorym korzyść terapeutyczną.

Całkowita liczba punktów	Kategoria	Korzyść terapeutyczna	Refundacja
20 - 27	A	Wysoka	Tak
13 - 19	B	Znacząca	Tak
6 – 12	C	Niska	Płacenie za efekt leczenia (P4P)
0 – 5	D	Minimalna	Nie

Skróty: P4P – płacenie za efekt leczenia (ang. *pay for performance*).

W latach 2012 -2013 około 81% wniosków ocenionych algorytmem MediScore rozpatrzono pozytywnie – 40% wnioskowanych leków uzyskało kategorię A, a 36% zaliczono do kategorii B. Kategorię C stwierdzono dla 18% leków, a 1% zaliczono do kategorii D. Odrzucono 5% wniosków z powodu dostępności alternatywnych opcji leczenia. Wśród terapii, którym przypisano kategorię C ubezpieczyciel sfinansował jedynie 25% wniosków, w związku z faktem, iż w pozostałych przypadkach chorzy nie uzyskali oczekiwanej korzyści terapeutycznej^{44,45}.

Wprowadzony w Szwajcarii system stanowi przykład rozwiązania optymalizującego podejmowanie decyzji refundacyjnych w odniesieniu do leków stosowanych off label u ciężko chorych oraz zapewnia dostępność do refundowanych, innowacyjnych terapii, które mogą zaoferować istotną klinicznie korzyść terapeutyczną. Mechanizm ten pozwala na szybką, powtarzalną i jednocześnie transparentną ocenę.

4.4. Francja

Francuski system ochrony zdrowia oferuje chorym dostęp do specjalnych programów *compassionate use* (franc. *Autorisation Temporaire d'Utilisation*, ATU), w ramach których udostępniane są przede wszystkim leki sieroce. W większości przypadków obejmują one okres kilku – kilkunastu miesięcy przed dopuszczeniem do obrotu w EU.

4.5. Australia

Australijski publiczny system ochrony zdrowia umożliwia chorym wczesny dostęp do niektórych leków przed ich zarejestrowaniem na terytorium Australii przez TGA (ang. *Therapeutic Goods Administration*), w ramach specjalnego programu (ang. *Special Access Scheme*). Program ten bazuje na rozwiązaniach prawnych, które umożliwiają import i/lub dostawy niezarejestrowanych w Australii produktów leczniczych dla określonego pacjenta, na indywidualne wnioski. Chory może zostać zakwalifikowany do programu pod warunkiem spełnienia następującego kryterium (tekst oryginalny):

"persons who are seriously ill with a condition from which death is reasonably likely to occur within a matter of months, or from which premature death is reasonably likely to occur in the absence of early treatment".

Chorzy, którzy nie spełniają powyższego kryterium mogą uzyskać dostęp do niezarejestrowanych w Australii leków, jeśli złożą wniosek z właściwym uzasadnieniem klinicznym i uzyskają akceptację TGA⁴⁶.

44 http://www.bag.admin.ch/evaluation/01759/02074/13897/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,lnp6i0NTU042l2Z6lnlacy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCLe396fWym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--

45 <http://meetinglibrary.asco.org/content/128351-144>

46 <http://medicinesaustralia.com.au/files/2013/07/Access-to-oncology-medicines-1707-FINALV3.pdf>

5. WCZESNY DOSTĘP DO LEKÓW ZAREJESTROWANYCH I SYSTEMOWO NIEREFUNDOWANYCH

5.1. Wielka Brytania

Publiczny system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii przewiduje możliwość wczesnego dostępu chorych do nierefundowanych systemowo leków przeciwnowotworowych w ramach specjalnego funduszu (Cancer Drugs Fund; CDF). Rozwiązanie to opiera się na udzielaniu zgód indywidualnych przez płatnika (National Health System – England) na sfinansowanie określonemu choremu leku przeciwnowotworowego, który nie został jeszcze oceniony przez rządową agencję oceny technologii medycznych – NICE. Udostępnianie chorym na nowotwory innowacyjnego leczenia w ramach wydzielonego budżetu ograniczone jest wyłącznie do leków i wskazań ujętych w odrębnym wykazie terapii lekowych, dzięki czemu pacjenci z chorobą nowotworową uzyskują dostęp wyłącznie do wyselekcjonowanych, najbardziej wartościowych technologii medycznych jeszcze przed zakończeniem długotrwałego procesu oceny w NICE lub przed zakończeniem negocjacji cenowych.

Panel ekspercki CDF ocenia wartość dodaną wnioskowanej technologii względem aktualnie refundowanego standardu postępowania, z uwzględnieniem siły i jakości dowodów naukowych, wskazujących na skuteczność kliniczną. Wykaz CDF dla większości leków definiuje również kluczowe kryteria, które chory powinien spełniać, aby zostać zakwalifikowanym do leczenia.

W procesie oceny nowego leku, o którego sfinansowanie aplikują ośrodki onkologiczne wykorzystywane jest narzędzie ewaluacyjne – Scoring Tool, za pomocą którego płatnik brytyjski ocenia ilościowo potencjalną dodatkową korzyść kliniczną nowej technologii. U podstawy decyzji o umieszczeniu leku na wykazie CDF leży całkowita liczba punktów przyznawanych zgodnie ze specjalnie opracowanym do tego algorytmem (ang. *CDF Prioritisation Tool*). Ocena taka musi być przeprowadzona dla każdego wnioskowanego leku/wskazania. Punkty przyznawane są w kilku kategoriach, odnoszących się między innymi do:

- siły i jakości dowodów naukowych,
- korzyści terapeutycznych związanych z poprawą czasu przeżycia i jakości życia,
- profilu bezpieczeństwa,
- kosztu terapii.

W zależności od wielkości poprawy czasu przeżycia chorego względem aktualnego standardu leczenia, lekowi przyznawana jest określona liczba punktów (Tab. 5). Jeżeli oferowana dodatkowa korzyść terapeutyczna w zakresie mediany PFS oraz czasu przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival; DFS*) i czasu do progresji (ang. *time to progression; TTP*) lub OS jest mniejsza niż 2 miesiące, to oceniany lek nie uzyskuje żadnych punktów. Oznacza to, iż poprawa czasu przeżycia chorego mniejsza niż 2 miesiące jest uznawana przez CDF za poprawę o niskiej istotności klinicznej. Najwyższą liczbę punktów uzyskują leki oferujące poprawę mediany przeżycia o nie mniej niż 24 miesiące. Dane pochodzące z badania II fazy są akceptowalne jedynie w przypadku: rzadkich nowotworów, rzadkich podgrup chorych lub chorych z oporną/nawrotową chorobą, kiedy przeprowadzenie badania fazy III jest mało prawdopodobne z powodu rzadkości badanego stanu klinicznego.

W przypadku danych dotyczących PFS pochodzących jedynie z badania II fazy algorytm przyznaje lekowi jedynie połowę punktów przewidzianych dla danego zakresu wyniku.

W przypadku danych dotyczących OS pochodzących z badania II fazy algorytm nie przyznaje żadnych punktów, uznając taki dowód naukowy za niewystarczający. Dane pochodzące z badania fazy I nie są uwzględniane. Sumaryczna wartość punktowa jaką może uzyskać oceniany lek może być odnotowana z dokładnością do jednego miejsca po przecinku.

Tabela 5. Ocena ilościowa dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie PFS i OS w procesie oceny leku w CDF.

Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS lub DFS lub TTP)		Czas przeżycia całkowitego (OS)	
Zakres wyniku	Punktacja	Zakres wyniku	Punktacja
< 2 miesięcy	0	< 2 miesięcy	0
2 - 3 miesięcy	2	2 - 3 miesięcy	2
4 - 5 miesięcy	3	4 - 5 miesięcy	3
6 - 7 miesięcy	4	6 - 7 miesięcy	4
8 - 9 miesięcy	5	8 - 9 miesięcy	5
10 - 11 miesięcy	6	10 - 11 miesięcy	6
12 - 13 miesięcy	7	12 - 13 miesięcy	7
14 - 15 miesięcy	8	14 - 15 miesięcy	8
16 - 17 miesięcy	9	16 - 17 miesięcy	9
18 - 19 miesięcy	10	18 - 19 miesięcy	10
20 - 21 miesięcy	11	20 - 21 miesięcy	11
22 - 23 miesięcy	12	22 - 23 miesięcy	12
≥ 24 miesięcy	13	≥ 24 miesięcy	13

Skróty: PFS – czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival); DFS – czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease-free survival); TTP – czas do progresji (ang. time to progression); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival); CDF – fundusz leków przeciwnowotworowych (ang. Cancer Drugs Fund).

Oprócz wyników w zakresie poprawy przeżycia chorych ocenie podlega poprawa/pogorszenie jakości życia (ang. Quality of Life; QoL) oceniana w badaniach klinicznych. Przyznawana w tej kategorii wartość punktowa zależy również od walidacji narzędzia, którym dokonywano pomiaru QoL oraz jakości dowodów naukowych (Tab. 6). W przypadku istnienia dowodów na pogorszenie QoL oceniana technologia uzyskuje punkty ujemne.

Tabela 6. Ilościowa ocena dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie poprawy jakości życia chorego w procesie oceny leku w CDF.

Kryterium	Punktacja
Istnieją opublikowane dowody naukowe na całkowitą, istotną poprawę QoL mierzonego zwalidowanym narzędziem	2
Mierzalne dowody naukowe na istotną poprawę niektórych aspektów QoL, mierzonej zwalidowanym narzędziem lub dowody na brak pogorszenia QoL lub wiarygodne dowody na znaczącą poprawę QoL, której nie zmierzono zwalidowanym narzędziem (np. klinicznie istotna redukcja transfuzji krwi)	1
Niskiej jakości dowody naukowe lub brak dowodów na poprawę QoL lub brak w badaniach danych dotyczących wpływu leku na QoL	0
Istnieją jasne dowody na istotne pogorszenie QoL jednak pomiaru QoL nie przeprowadzono z użyciem zwalidowanego narzędzia (np. klinicznie istotny wzrost liczby incydentów gorączki neutropenicznej)	-1
Istnieją opublikowane dowody naukowe na pogorszenie QoL, której pomiaru dokonywano z użyciem zwalidowanego narzędzia.	-2

Utworzenie odrębnego mechanizmu finansowania najbardziej wartościowych leków przeciwnowotworowych w Anglii stworzyło wielu pacjentom onkologicznym realny dostęp do leków, które nie były jeszcze ocenione przez brytyjską rządową agencję oceny technologii medycznych (NICE) lub które zostały uznane przez NICE za nieefektywne kosztowo (efektywność kosztowa podlega dodatkowej ewaluacji w ramach CDF).

Z perspektywy płatnika przejrzystość oraz wiarygodność urzędowych decyzji zostały zabezpieczone poprzez zastosowanie specjalnego algorytmu (ang. Scoring Tool), który w obiektywny i powtarzalny sposób pozwala urzędnikom w krótkim czasie wyselekcjonować leki oferujące największą korzyść terapeutyczną i dysponujące wiarygodnymi dowodami naukowymi.

5.2. Australia

W Australii pierwszy, niezależny od standardowej procedury refundacyjnej, program wczesnego dostępu został wprowadzony przez rząd już w 2001 r. Program ten objął finansowanie trastuzumabu dla chorych z zaawansowanym rakiem piersi. Zanim podjęto decyzję o wprowadzeniu specjalnego programu, trastuzumab otrzymał trzykrotną negatywną opinię komisji refundacyjnej (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), uzasadnioną niską efektywnością kosztową. Ostatecznie, mając na względzie oczekiwania społeczne, decyzją rządu utworzono specjalny program finansowany z wyodrębnionego budżetu⁴⁷.

Nowym rozwiązaniem wprowadzonym przez rząd australijski jest obecnie Managed Access Programme (MAP) umożliwiający objęcie najbardziej obiecujących, nowych leków wczesnym dostępem dla chorych i warunkowe wpisanie na listę refundacyjną (ang. Pharmaceutical Benefits Schedule, PBS) na warunkach umożliwiających zminimalizowanie niepewności w zakresie danych klinicznych lub ekonomicznych, nieakceptowanych przez komisję refundacyjną (w standardowej procedurze). Program ma na celu podniesienie jakości i siły dowodów naukowych dostarczonych ministrowi zdrowia przez producentów we wnioskach refundacyjnych. Kluczowymi warunkami finansowania leku w ramach MAP są:

1. pilna i wysoce niezaspokojona potrzeba kliniczna w docelowej grupie chorych (brak na terytorium Australii alternatywy terapeutycznej);
2. negatywna opinia komisji refundacyjnej odnośnie wpisania leku na listę refundacyjną w standardowej procedurze z powodu wątpliwości co do wielkości efektu klinicznego lub efektywności kosztowej lub wpływu na budżet płatnika;
3. możliwość pozyskania w ramach MAP niezbędnych, dodatkowych danych oczekiwanych przez komisję refundacyjną.

Możliwość objęcia programem MAP ograniczona została zatem wyłącznie do leków, dla których komisja refundacyjna uznała istotną korzyść kliniczną netto, jednak zachodzą pewne wątpliwości co do wielkości efektu klinicznego a tym samym zasadności wysokiej ceny leku. Komisja refundacyjna zapewnia wnioskodawcom doradztwo w zakresie optymalnego rozwoju danych obciążonych niepewnością oraz określa czy dowody naukowe przedstawione we wniosku są wystarczające do wstępnej kwalifikacji leku do MAP. Objęcie produktu leczniczego programem MAP jest równoznaczne z koniecznością późniejszego dostarczenia odpowiednim organom wiarygodnych danych, uzasadniających dalszą refundację leku⁴⁸.

Wniosek o objęcie nowego leku programem MAP powinien zawierać:

1. uzasadnienie pilnej i wysoce niezaspokojonej potrzeby klinicznej wśród chorych z określoną jednostką chorobową;
2. wszystkie dostępne w czasie składania wniosku dowody naukowe, w tym dowody i przesłanki wskazujące na wiarygodność surogatów, które będą wykorzystane w ocenie leku przez komisję refundacyjną;
3. określenie obszarów niepewności (klinicznej i ekonomicznej) zidentyfikowane przez wnioskodawcę;
4. pogłębioną analizę wrażliwości z uwzględnieniem zakresu zmienności dla wskaźnika efektywności kosztowej (ang. incremental cost-effectiveness ratio, ICER);
5. szczegółowe określenie dodatkowych danych, minimalizujących wskazane przez komisję obszary niepewności, które mają być pozyskane dzięki MAP;

⁴⁷ <http://www2.deloitte.com/au/en/pages/economics/articles/access-cancer-medicines-australia.html>

⁴⁸ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/march-2015-other-matters-managed-access-programme-framework>

6. określenie ram czasowych niezbędnych dla pozyskania dodatkowych danych.

W sytuacjach, w których to komisja refundacyjna inicjuje MAP dla nowego leku, zainteresowany producent zobligowany jest przedłożyć:

1. szczegółowy opis dodatkowych danych, które mają być pozyskane dzięki MAP i które powinny zminimalizować wskazane przez komisję obszary niepewności w zakresie klinicznym lub ekonomicznym;
2. określenie ram czasowych niezbędnych dla pozyskania dodatkowych danych.

Wstępnie ustalona pomiędzy komisją refundacyjną a producentem cena leku, po uzyskaniu w ramach MAP dodatkowych danych może być skorygowana (podwyższona lub obniżona), w zależności od wniosków płynących z finalnej oceny dowodów¹⁶.

Program MAP stanowi w australijskim systemie ochrony zdrowia uzupełnienie dla porozumień dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing agreements*, RSA), które są dedykowane przede wszystkim sytuacjom obciążonym niepewnością w aspekcie ekonomicznym. MAP, porozumienia dzielenia ryzyka a także specjalne porozumienia cenowe (ang. *special pricing arrangements*, SPA) mają w Australii charakter formalnych umów pomiędzy resortem zdrowia a producentami.

W maju 2015 r. Minister Zdrowia Australii ogłosiła objęcie programem wczesnego dostępu (MAP) kryzysowego w leczeniu chorych na ALK (+) niedrobnokomórkowego raka płuca⁴⁹.

5.3. Holandia

Celem przyspieszenia dostępu chorych do nowych leków oferujących największe korzyści kliniczne, rząd holenderski wprowadził w życie procedurę warunkowej refundacji z obowiązkową powtórą oceną skuteczności i bezpieczeństwa leku po 4 latach. W przypadku obiecujących leków, dla których efektywność kosztową uznano za niepewną, w Holandii możliwe jest objęcie ich refundacją warunkową, uwzględniającą konieczność monitorowania wyników leczenia. Lek objęty warunkową refundacją jest poddawany ponownej ocenie po 4 latach, ze szczególnym uwzględnieniem nowych danych dotyczących skuteczności leku w warunkach rzeczywistych oraz danych ekonomicznych⁵⁰.

O objęcie leku warunkową refundacją zgodnie z przepisami wnioskować może federacja szpitali. W praktyce, w Holandii ukształtowały się 2 modele organizacji programów CED: pierwszy – koordynowany przez jeden uniwersytecki ośrodek kliniczny, drugi – koordynowany przez producenta leku. W drugim modelu podmiot odpowiedzialny kontraktuje program CED z wieloma ośrodkami klinicznymi, z których żaden nie odgrywa roli nadzorczej.

Warto zaznaczyć, iż w Holandii utworzono specjalny program HTA, finansowany ze środków publicznych, w ramach którego podmioty odpowiedzialne mogą ubiegać się o sfinansowanie badań oceniających efektywność kosztową ich leków. Średni czas pomiędzy zarejestrowaniem nowego leku a jego refundacją ze środków publicznych w Holandii wynosi 223 dni.

5.4. Niemcy

Aktem prawnym regulującym w Niemczech kwestie refundacji leków jest uchwalona w listopadzie 2010 r. ustawa o reformie rynku produktów leczniczych – Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG), która w znaczącym stopniu zmieniła zasady ustalania cen nowych leków i kryteria ich refundacji ze środków publicznych. Kluczowe zadania związane z procesem oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowego leku oraz ustalania jego ceny przypisano G-BA (niem. Gemeinsame Bundesausschuss) – najwyższemu organowi decyzyjnemu reprezentującemu samorząd lekarski, świadczeniodawców i kasy chorych oraz IQWiG (niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) – rządowej agencji oceny technologii medycznych.

49 <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediare1-yr2015-ley065.htm?OpenDocument&yr=2015&mth=05>

50 Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for postmarketing surveillance of drugs for rare diseases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95: 265 – 8.

Kwestie związane z dostępnością ubezpieczonych do świadczeń gwarantowanych reguluje w Niemczech Księga V Kodeksu Socjalnego (ang. Social Code Book V, niem. Sozialgesetzbuch V, SGB V). Przeprowadzona w styczniu 2012 r. nowelizacja przepisów SGB V (sekcja 137e) umożliwiła wczesny dostęp chorych do innowacyjnych i oferujących istotną korzyść kliniczną metod diagnostycznych lub terapeutycznych poprzez włączanie ich do koszyka świadczeń gwarantowanych, pod warunkiem zebrania dodatkowych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo. W 2013 r. G-BA uszczegółowiło kryteria, na podstawie których nowy lek może być objęty warunkową refundacją uwzględniającą konieczność monitorowania wyników leczenia⁵¹. W literaturze w odniesieniu do takiego rozwiązania najczęściej używany jest akronim CED (ang. Coverage with Evidence Development), który został rozpowszechniony przez CMS (ang. Centers for Medicare & Medicaid Services) w Stanach Zjednoczonych⁵².

CED stanowi specyficzny mechanizm refundacyjny, w ramach którego zapewniony zostaje chorym tymczasowy dostęp do nowej interwencji medycznej z równoczesnym, obligatoryjnym monitorowaniem wyników leczenia, pozwalającym na pozyskanie brakujących danych, niezbędnych do podjęcia finalnej decyzji refundacyjnej⁵³. Mechanizm ten odpowiada na potrzeby wszystkich zainteresowanych stron: decydentów, producentów, pacjentów i świadczeniodawców. Ponadto CED pozostawia do decyzji administracji rządowej ustalenie zakresu dowodów niezbędnych do dalszego finansowania nowej technologii udostępniając ją chorym w sposób kontrolowany. Z perspektywy przemysłu CED daje możliwość wprowadzenia innowacyjnych i obiecujących technologii, które w standardowym trybie postępowania refundacyjnego mogłyby zostać odrzucone. Dla pacjentów i świadczeniodawców CED stanowi istotne rozwiązanie zapewniające wcześniejszy dostęp do obiecujących technologii medycznych, a w konsekwencji szerszy zakres dostępnych opcji leczenia.

Kluczowym elementem w ocenie nowej technologii w ramach niemieckiego programu CED jest konieczność wykazania dodatkowej korzyści klinicznej u chorych w porównaniu do aktualnego standardu postępowania. G-BA przekazuje technologie kandydujące do objęcia finansowaniem w ramach CED do oceny, którą przeprowadza IQWiG. Wykazanie, że nowa metoda diagnostyczna lub terapeutyczna nie jest szkodliwa i oferuje pewne korzyści w porównaniu do placebo nie jest wystarczające. W większości przypadków oczekuje się wykazania większej skuteczności, mniejszej inwazyjności, mniejszej szkodliwości lub optymalizacji aktualnie stosowanej i refundowanej technologii⁵⁴.

Inną kluczową kwestią niemieckiego rozwiązania jest to, iż dokumentacja naukowa przedkładana przez wnioskodawcę stanowi podstawę do określenia zakresu parametrów klinicznych, które będą monitorowane w ramach programu CED. Finalny kształt programu wraz z kluczowymi kryteriami (monitorowana populacja chorych, interwencja, komparator, punkty końcowe, czas trwania programu, wymagania względem świadczeniodawców realizujących program CED) zatwierdzane są przez G-BA⁵⁵. Ponadto w przypadku istotnych niepewności po stronie G-BA w odniesieniu do realnej skuteczności nowej technologii skróceniu ulega czas przewidziany na konsultacje. Programy CED mogą stanowić również atrakcyjne rozwiązanie dla przemysłu medycznego, w szczególności w sektorze ambulatoryjnym.

Niepewność towarzysząca ocenie efektywności kosztowej stanowi często dodatkową przesłankę do realizowania podobnych programów w innych krajach (m.in. Australia, Wielka Brytania, Holandia). Porównując rozwiązanie niemieckie z analogicznymi programami wdrażanymi w innych krajach, pomimo licznych różnic w zakresie szczegółowych mechanizmów, zwraca uwagę ten sam główny cel, którym jest pozyskanie dodatkowych dowodów umożliwiających decydentowi podjęcie finalnej decyzji o finansowaniu nowej obiecującej technologii medycznej⁵⁶. W przeciwieństwie do Niemiec inne kraje dopuszczają udział przemysłu w ponoszeniu części kosztów związanych z realizacją programów CED.

51 Olberg B, Perleth M, Busse R. The new regulation to investigate potentially beneficial diagnostic and therapeutic methods in Germany: Up to international standard? *Health Policy* 117 (2014) 135–145.

52 Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/>

53 Miller FG, Pearson SD. Coverage with evidence development: ethical issues and policy implications. *Medical Care* 2008;46(7): 746–51.

54 Perleth M. Erprobungs-Richtlinien nach §137e SGB V. In: Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt - wie viel Ergebnissicherheit ist notwendig um einer Methode' Potenzial' zu bescheinigen? (Informationsveranstaltung in Köln: IQWiG im Dialog - Unsicherheit in Nutzenbewertungen am 26.06.2012); 2012

55 Gemeinsamer Bundesausschuss. Federal Joint Committee. Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO). In: 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden. Berlin: G-BA; 2012.

56 Carboneil C, Quentin F, Lee-Hobin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2009; 25(2):56–67.

Niemal wszystkie kraje realizujące obecnie programy CED (z wyjątkiem Holandii, gdzie rozwiązania te dotyczą przede wszystkim leków sierocych i wysokokosztowych leków szpitalnych) przywiązują uwagę również do technologii nielekowych (zabiegowych i niezabiegowych), testów diagnostycznych i wyrobów medycznych⁵⁷.

5.5. Czechy

W czeskim systemie ochrony zdrowia specjalny tryb umożliwiający chorym dostęp do standardowo nierefundowanych terapii wprowadzony został nowelizacją ustawy o ubezpieczeniu zdrowotnym (czes. Zákon o veřejném zdravotním pojištění | Zákon č. 48/1997 Sb. - Zdravotní péče hrazená ze zdravotního pojištění). Zgodnie z §16 ustawy zakład ubezpieczeń zdrowotnych w wyjątkowych sytuacjach klinicznych finansuje świadczenia zdrowotne, nieobjęte ubezpieczeniem zdrowotnym, pod warunkiem że dla ubezpieczonego stanowią jedyną opcję terapeutyczną. Wniosek musi uzyskać akceptację płatnika i lekarza konsultanta. Procedura finansowania choremu świadczenia nieobjętego ubezpieczeniem zdrowotnym odbywa się w następujących etapach:

1. Świadczeniodawca wnioskuję do płatnika o sfinansowanie terapii chorym, którzy kwalifikują się do leczenia lekiem nierefundowanym (ang. *non-reimbursed treatment*) i uzasadnia to aktualnym stanem klinicznym chorego⁵⁸.
2. Świadczeniodawca przesyła wniosek do regionalnego oddziału kasy chorych, zawierający następujące informacje:
 - dokumentacja medyczna chorego;
 - Charakterystyka Produktu Leczniczego;
 - właściwe zalecenia postępowania klinicznego;
 - wyniki badań klinicznych;
 - faktura pro-forma z apteki szpitalnej (finalna cena dla płatnika);
 - uzasadnienia dla spełnienia przez lek kryteriów określonych w §16 ustawy (brak możliwości leczenia refundowanymi opcjami terapeutycznymi).
3. Wnioski poddawane są ocenie w centrali kasy chorych w Pradze (ocenia zespół lekarzy specjalistów)
4. Decyzja jest przekazywana do świadczeniodawcy.
5. W przypadku odmowy płatnika świadczeniodawcy przysługuje 15 dni na odwołanie od decyzji.
6. W przypadku zgody płatnika – apteka szpitalna zamawia produkt leczniczy i leczenie może być rozpoczęte.
7. Zgoda płatnika jest wydawana standardowo na określoną liczbę cykli, po zastosowaniu której świadczeniodawca musi wystąpić o zgodę na finansowanie kolejnych cykli.

5.6. Kanada

W Kanadzie (Quebec) od 2011 r. instytucją odpowiedzialną za ocenę technologii medycznych i wydawanie rekomendacji w zakresie zasadności ich refundacji na terytorium prowincji Quebec posiada INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux)⁵⁹. Rekomendacje przekazywane są Ministrowi Zdrowia i Opieki Społecznej. W celu umożliwienia chorym wczesnego dostępu do nowych, obiecujących leków onkologicznych oraz celem optymalizacji ich finansowania, INESSS często rekomenduje zastosowanie porozumień podziału ryzyka – w przypadku niepewności dotyczących danych ekonomicznych.

⁵⁷ www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1504-voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-2016/Voorwaardelijke+toelating+tot+het+basispakket+2016.pdf

⁵⁸ Act No. 48/1997 Coll., on public health insurance and on changes to certain related laws, as last amended
(§ 16) <http://www.mesec.cz/zakony/zakon-o-verejnem-zdravotnim-pojisteni/f1747085/#p16>

⁵⁹ <https://www.inesss.qc.ca/en/about-us/about-the-institut.html>

W przypadku niepewności dotyczących danych klinicznych (np. brak finalnych wyników dotyczących poprawy przeżycia lub wpływu na jakość życia chorych) INESSS rekomenduje często warunkową refundację z obowiązkiem monitorowania i weryfikacji wyników leczenia w warunkach rzeczywistych (ang. *coverage with evidence development*, CED)⁶⁰. Wprowadzony w prowincji Quebec mechanizm wczesnego dostępu do leków innowacyjnych opiera się na możliwości wnioskowania przez podmioty odpowiedzialne o przyspieszoną ocenę (ang. *priority assessment*) i skrócenie procedury refundacyjnej dla leku, względem którego nie istnieją żadne refundowane alternatywy terapeutyczne, jeśli INESSS uzna, że opóźnienie refundacji może spowodować nieodwracalną i/lub dynamiczną progresję stanu klinicznego i/lub prowadzić do poważnych następstw zdrowotnych w określonej grupie chorych. W 2015 r. zgodę na przyspieszoną ocenę wydano między innymi dla: pembrolizumabu w leczeniu nieresekcyjnego czerniaka skóry oraz leków złożonych: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/ i ledipasvir/sofosbuvir w leczeniu przewlekłej infekcji wirusem HCV. Ocena nowego leku może zostać przyspieszona również w sytuacji gdy jego refundacja będzie wiązała się z istotnymi oszczędnościami dla płatnika. Sumaryczna wartość progowa tych oszczędności wyznaczana jest każdego roku. Minimalną wielkość oszczędności w 2015 r. wyznaczono na 200,000 dolarów kanadyjskich/miesiąc refundacji⁶¹.

60 https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/synthese_ONCO_mini_EN_21112012.pdf

61 <https://www.inesss.qc.ca/en/activities/drug-products/evaluation-process-and-criteria/priority-evaluations.html>

6. KORZYŚCI I OGRANICZENIA MECHANIZMÓW WCZESNEGO DOSTĘPU

Pomimo niewątpliwych korzyści zdrowotnych odnoszonych w szczególności przez chorych na schorzenia zagrażające życiu o wysokim ryzyku progresji choroby oraz pośrednie korzyści ekonomiczno-społeczne, uzyskiwane dzięki programom wczesnego dostępu, rozwiązania te nie są pozbawione obszarów problematycznych. Istotne kwestie, które będą wymagać wypracowania konsensusu politycznego obejmują: ustalenie optymalnego źródła finansowania leczenia chorych w ramach wczesnego dostępu, wypracowania procedury szybkiego ustalania ceny produktu leczniczego, form nadzoru i kontroli realizacji programów wczesnego dostępu. Niezależnie od problemu braku w Polsce mechanizmu wczesnego dostępu do najbardziej wartościowych leków systemowo nierefundowanych, odrębne zagadnienie stanowi podejście do finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych warunkowo dopuszczonych do obrotu przez EMA (wczesna rejestracja leku), najczęściej krytycznie ocenianych przez AOTMiT. Warto w tym miejscu zaznaczyć, iż wytyczne EMA odnoszące się do warunkowego dopuszczenia do obrotu oraz przyspieszonej oceny leku dążą do zagwarantowania pacjentom natychmiastowego dostępu do produktów leczniczych, które spełniają niezaspokojone potrzeby medyczne. Wskazuje to na rosnący dysonans pomiędzy podejściem instytucji rejestrującej leki na terenie UE a podejściem krajowej instytucji rekomendującej Ministrowi Zdrowia zasadność udostępnienia chorym nowego leku w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych.

Celem EMA jest zagwarantowanie każdemu pacjentowi UE ochrony życia i zdrowia poprzez dostęp do skutecznej terapii. Życie i zdrowie w UE uznane są za wartości nadrzędne, dlatego powzięto wszelkie możliwe działania do ich pełnej, szybkiej i skutecznej ochrony. W związku z powyższym na gruncie prawa europejskiego przewidziane zostały procedury szczególne, zapewniające szybszy dostęp do produktów leczniczych spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne, m.in. procedura warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, która przewiduje natychmiastowy dostęp do produktu, pomimo ryzyka związanego z brakiem kompletnych danych. Głównym ich celem jest, aby nie pozbawiać chorego dostępu do skutecznej terapii, dlatego dopuszcza się stosowanie produktu leczniczego, który nie posiada pełnych danych, wymaganych w procedurze standardowej, w szczególności w zakresie badań klinicznych, przy czym stosunek korzyści do ryzyka musi być zawsze dodatni.

W związku z powyższym, w regulacjach unijnych przyjęto, że pewne ryzyko związane z faktem braku pełnych danych, również w zakresie braku ostatecznych danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności, jest dopuszczalne, jeżeli korzyści kliniczne uzyskiwane przez chorych ze stosowania danego produktu przewyższają to ryzyko. W tym kontekście kluczowym zagadnieniem jest realna dostępność produktów leczniczych dopuszczonych warunkowo do obrotu z perspektywy polskiego chorego. W przypadku większości chorych realny dostęp do nowej terapii, z uwagi na jej wysokie koszty, jest równoznaczny z objęciem produktu refundacją. Dotyczy to w szczególności leków przeciwnowotworowych, do których faktyczną dostępność determinuje koszt produktu dla płatnika. Dlatego też refundacja produktu dopuszczonego warunkowo do obrotu ma decydujący wpływ na możliwość podania go chorym, w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego.

Problem ten dostrzegła również Rada Unii Europejskiej, która stwierdziła, że z powodu bardzo wysokich cen niektórych innowacyjnych produktów leczniczych w stosunku do ich korzyści dla pacjentów i z uwagi na ograniczenia ekonomiczne niektórych państw członkowskich w zakresie wydatków na zdrowie publiczne pacjenci nie zawsze mają dostęp do innowacyjnych terapii (Konkluzje Rady Unii Europejskiej w sprawie innowacji dla dobra pacjentów 2014/C 438/06). W warunkach polskich, zgodnie z art. 12 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Minister Zdrowia, mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych, wydaje decyzję o objęciu produktu refundacją uwzględniając następujące kryteria:

1. stanowisko Komisji Ekonomicznej,
2. rekomendację Prezesa AOTMiT,
3. istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją,
4. skuteczność kliniczną i praktyczną,
5. bezpieczeństwo stosowania,
6. relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
7. stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, w porównaniu z wnioskowanym,
8. konkurencyjność cenową,

9. wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
10. istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania,
11. wiarygodność i precyzję oszacowań,
12. priorytety zdrowotne,
13. wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *quality adjusted life year*, QALY), ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ang. *life year gained*, LYG).

Jak pokazuje dotychczasowa praktyka w procesie oceny przez AOTMiT nowej technologii medycznej, największą wagę przywiązuje się do danych dotyczących: wpływu leku na przeżycie chorych, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz profilu bezpieczeństwa. W przypadku produktów leczniczych warunkowo dopuszczonych do obrotu w okresie porejestacyjnym zarówno dane dotyczące przeżycia, jak i dane dotyczące jakości życia są najczęściej niepełne, co spotyka się z krytyką AOTMiT. Warto podkreślić, iż w przypadku warunkowego dopuszczenia do obrotu, ustalenie korzyści terapeutycznej przez EMA może być oparte na pośrednich punktach końcowych (ang. *intermediate endpoints*).

Należy przy tym dodać, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego leku w krajowej procedurze refundacyjnej podlega znacznie bardziej restrykcyjnym wymogom niż ocena leku w procedurze rejestracyjnej w UE. Równocześnie polskie przepisy nie przewidują żadnych wyjątków w zakresie kryteriów oceny, z tytułu warunkowego dopuszczenia do obrotu leku, uznanego przez EMA za szczególnie istotny dla zdrowia publicznego i spełniający niezaspokojone potrzeby lecznicze chorych (pomimo niepełnych danych z prób klinicznych), pomimo, że jednym z ustawowych kryteriów, którymi kieruje się Minister Zdrowia podejmując decyzję refundacyjną (art. 12, pkt 10 ustawy o refundacji...) jest fakt istnienia alternatywnej technologii medycznej, jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, w rozumieniu ustawy o świadczeniach.

Dotychczasowe rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych warunkowo dopuszczonych do obrotu pozwalają twierdzić, iż najczęściej produkty te są odrzucane, z uwagi na brak finalnych wyników badań klinicznych^{62,63}.

W świetle powyższego korzystna dla społeczeństwa wydaje się bliższa współpraca pomiędzy AOTMiT oraz EMA i EuNetHTA, w zakresie wypracowania spójnych interpretacji dotyczących korzyści klinicznych oferowanych chorym przez produkty lecznicze warunkowo dopuszczone do obrotu, nieposiadające kompletnych danych pochodzących z badań klinicznych. Należy bowiem pamiętać, że warunkowe dopuszczenie do obrotu stanowi sytuację wyjątkową, w której udostępnienie pacjentom produktu leczniczego pomimo niewyczerpujących danych klinicznych jest uzasadnione brakiem alternatywnych, skutecznych metod terapeutycznych (nie istnieje zadowalająca metoda leczenia dopuszczona w UE lub nawet jeżeli taka metoda istnieje, zastosowanie nowego produktu leczniczego będzie stanowiło znaczącą korzyść terapeutyczną dla osób dotkniętych chorobą).

Skrajnie konserwatywne podejście do oceny skuteczności klinicznej i praktycznej nowego leku, istotnie opóźnia realny dostęp chorych do produktów leczniczych warunkowo dopuszczonych do obrotu, pozostając w sprzeczności z głównym celem przyspieszonej rejestracji niektórych leków przez EMA na terytorium wszystkich państw członkowskich UE. Przeprowadzona analiza krajowych regulacji prawnych w tym przedmiocie wskazuje, że objęcie refundacją produktów leczniczych warunkowo dopuszczonych do obrotu jest możliwe, pod warunkiem, że kryterium skuteczności klinicznej i praktycznej będzie rozpatrywane w większej korelacji z kryterium przewidzianym w art. 12 pkt 6 ustawy o refundacji, tj. „relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania”. Powyższe pozwala sformułować wniosek, iż również w procesie refundacji powinna istnieć możliwość przyjęcia założenia, iż w wyjątkowych przypadkach, brak wyczerpujących danych potwierdzających skuteczność terapeutyczną jest dopuszczalny, jeżeli korzyści kliniczne dla określonej grupy chorych przewyższają ryzyko związane brakiem pełnych danych klinicznych.

62 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/104/REK/RP_96_2013_Adcetris.pdf

63 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalcori.pdf

7. REKOMENDACJE DLA POLSKI

Specyfiką polityki lekowej w większości rozwiniętych państw jest ścieranie się dwóch przeciwstawnych podejść, asekuracyjnego i radykalnego. W pierwszym z nich przeważają działania opóźniające refundację nowego leku celem zyskania czasu na zdobycie większej liczby danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa oraz poprawa efektywności kosztowej. W drugim podejściu działania decydenta skupiają się na udostępnieniu chorym najbardziej obiecujących leków jak najwcześniej, co w sposób naturalny związane jest z zaakceptowaniem pewnego ryzyka w odniesieniu do nieznanymi wcześniej rzadkich zdarzeń niepożądanych u niektórych chorych. Jednocześnie względem określonych grup chorych cierpiących z powodu zagrażających życiu, szybko postępujących chorób, w których czas oczekiwania na leczenie odgrywa kluczową rolę, zastosowanie podejścia radykalnego uwzględniającego programy wczesnego dostępu, jest właściwe moralnie i społecznie akceptowalne. W zależności od budżetu pozostającego do dyspozycji płatnika publicznego, grupy chorych korzystających z programów wczesnego dostępu powinny być ograniczone do chorych, którzy mogą uzyskać największą korzyść kliniczną. Ten zorientowany na chorego kierunek polityki lekowej został wdrożony i sprawdzili się w wielu krajach. Implementacja najbardziej efektywnych rozwiązań, skracających czas oczekiwania chorych na niedostępne dotąd skuteczne metody leczenia jest możliwa również w Polsce.

Na podstawie analizy sprawdzonych rozwiązań systemowych wdrożonych w innych krajach, autorzy niniejszego opracowania sformułowali rekomendacje, których wykorzystanie przyczyni się do poprawy dostępu do najbardziej wartościowych, nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych, poprawy wskaźników przeżycia chorych na nowotwory, ograniczenia kosztów związanych z utratą produktywności przez część chorych oraz kosztów społecznych (ponoszonych przez zakłady ubezpieczeń społecznych).

1. W związku z długotrwłą w praktyce (zgodnie z przepisami ustawowymi – 240 dni, w rzeczywistości istotnie dłuższą, ze względu na liczne zawieszenia biegu procesu) procedurą refundacyjną, poprzedzoną najczęściej półrocznym okresem przygotowywania wniosku, uzasadniona jest potrzeba wprowadzenia rozwiązania umożliwiającego wczesny dostęp dla ciężko chorych do wyselekcjonowanych, najbardziej skutecznych, wprowadzanych do obrotu na terytorium UE produktów leczniczych. Głównym celem tego rozwiązania powinno być istotne skrócenie czasu oczekiwania na leczenie (od zarejestrowania nowego produktu leczniczego w UE do chwili jego realnej dostępności w szpitalach w Polsce) chorych, dla których to oczekiwanie wiązałoby się z nieodwracalnym postępem choroby i zagrożeniem życia.
2. Mechanizm wczesnego dostępu powinien być ograniczony do sytuacji, w których refundowane opcje terapeutyczne zostały wyczerpane i opierać się na przejściowym finansowaniu nowej technologii do czasu objęcia jej programem lekowym lub do czasu wydania finalnej, negatywnej decyzji Ministra Zdrowia odnośnie do jej systemowego finansowania ze środków publicznych. W tym ostatnim przypadku finansowanie leku w ramach wczesnego dostępu byłoby stopniowo ograniczane (zaprzestanie kwalifikacji nowych chorych).
3. Implementacja mechanizmu wczesnego dostępu powinna wykorzystywać algorytm oceny wartości dodanej leku (na wzór algorytmów opracowanych przez towarzystwa naukowe: PTOK/PTO, ASCO, ESMO lub płatników: brytyjski CDF, szwajcarska Helsana Group). Dostosowany do warunków polskich algorytm (uwzględniający ocenę aspektów ekonomicznych nowych terapii) powinien umożliwiać wyselekcjonowanie najbardziej skutecznych, nowych technologii z uwzględnieniem poziomu dowodów naukowych.
4. Wypracowanie efektywnych mechanizmów pozwalających na zbieranie nowych danych, wymagane przez EMA dla produktów leczniczych zarejestrowanych warunkowo. Stworzenie, zgodnie z legislacją unijną, bezpiecznych dla chorych warunków dostępu do potencjalnej refundacji takich leków. Określenie dla potrzeb decyzji refundacyjnych wyjątkowych sytuacji, w których dopuszcza się brak wyczerpujących danych potwierdzających skuteczność terapeutyczną, jeżeli korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane brakiem pełnych danych klinicznych
5. Wypracowanie formuły finansowania wczesnego dostępu (np. wyodrębniony budżet w planie finansowym płatnika powiązany z wielkością ustawowej rezerwy przeznaczonej na nowe leki).

6. Bliższa współpraca Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z Europejską Agencją Leków i siecią europejskich organizacji działających w obszarze HTA (EuNetHTA) w zakresie wymiany informacji dotyczących nowozarejestrowanych technologii medycznych (przekazywanie nowych danych uzyskanych w warunkach codziennej praktyki klinicznej tzw. *real life data*).
7. Wprowadzenie jasnych i precyzyjnych przepisów regulujących kwestię programów dostępu do najbardziej skutecznych leków niezarejestrowanych (ang. *compassionate use*). Aktualnie podstawę prawną dla takiego dostępu stanowią nieprecyzyjne przepisy dotyczące eksperymentu medycznego leczniczego. Należy rozważyć wykorzystanie w procesie wyboru leków udostępnianych w ramach programów algorytmów oceny wartości dodanej leku.
8. Wprowadzenie przepisów regulujących dostęp do programów rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access programs*), dedykowanych uczestnikom badania klinicznego (odpowiadającym na leczenie) po zakończeniu badania. Aktualnie brak jest w Polsce precyzyjnych regulacji w tym zakresie.

8. KOMENTARZ

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Krajowy Konsultant ds. onkologii klinicznej

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Opracowanie pt. MECHANIZMY WCZESNEGO DOSTĘPU DO LEKÓW INNOWACYJNYCH NA ŚWIECIE ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM TERAPII ONKOLOGICZNYCH – KIERUNKI ZMIAN zostało przygotowane w nawiązaniu do istnienia coraz poważniejszych trudności w zakresie korzystania z nowych metod leczenia przeciwnowotworowego. Wspomniany problem dotyczy wszystkich krajów, aczkolwiek stopień trudności jest różny i zależy od systemu organizacyjnego oraz rozwiązań w zakresie finansowania ochrony zdrowia. Rejestracyjne postanowienia – ustalone centralnie i obowiązujące w krajach Unii Europejskiej – nie zawsze znajdują potwierdzenie pod względem decyzji refundacyjnych w poszczególnych krajach członkowskich. Rozwiązania narastających problemów w zakresie dostępności do nowych metod leczenia należy szukać w kilku obszarach. Po pierwsze, wskazane jest prowadzenie – równoległe z badaniami nad skutecznością i bezpieczeństwem nowych metod leczenia – doświadczeń zmierzających do identyfikowania wartościowych czynników predykcyjnych, które mogą być wykorzystywane w klinicznej praktyce. Po drugie, należy dążyć do doskonalenia rozwiązań w zakresie finansowania przeciwnowotworowego postępowania z ograniczeniem wydatków na metody o niepewnej lub ograniczonej wartości klinicznej oraz wykorzystaniem posiadanych środków na bardziej skuteczne. Szczególnie istotne jest zapewnienie dostępności do nowych metod leczenia w nowotworach, w których nie ma racjonalnych możliwości w zakresie standardowego postępowania. Bardzo użyteczne – w ocenie rzeczywistej użyteczności nowych metod leczenia – może być wprowadzenie bardziej obiektywnych kryteriów kompleksowego określania tzw. dodanej wartości.

Autorami opracowania są Osoby, które posiadają wieloletnie doświadczenie w zakresie farmakoeconomiki i nowoczesnych rozwiązań prawnych zmierzających do rzetelnej oceny wartości nowych metod leczenia (szczególnie – przeciwnowotworowego). Doświadczenie Autorów znajduje potwierdzenie w kompleksowym ujęciu problemu, który jest przedmiotem opracowania. Wartościowym wprowadzeniem jest przedstawienie zasad przyspieszonego rejestrowania leków w Unii Europejskiej. Najbardziej istotna wydaje się część poświęcona mechanizmom udostępniania leków przed zarejestrowaniem oraz po dokonaniu rejestracji i przed podjęciem decyzji refundacyjnych. Autorzy szczegółowo analizują rozwiązania w innych krajach oraz – na podstawie własnych doświadczeń i przemysłów – przedstawiają rozwiązania możliwe do wprowadzenia w Polsce. Wartościowe jest niewątpliwie – zaproponowane przez Autorów – zwiększenie możliwości stosowania nowych leków przez wprowadzenie programów wczesnego dostępu dla leków zarejestrowanych przed uzyskaniem refundacji. Należy podkreślić, że na potrzeby wymienionego mechanizmu konieczne jest opracowanie bardzo dokładnych kryteriów kwalifikowania chorych do leczenia.

W podsumowaniu – należy bardzo wysoko ocenić wartość opracowania pt. MECHANIZMY WCZESNEGO DOSTĘPU DO LEKÓW INNOWACYJNYCH NA ŚWIECIE ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM TERAPII ONKOLOGICZNYCH – KIERUNKI ZMIAN. Opracowanie powinno być podstawą dalszej dyskusji na temat zwiększenia możliwości racjonalnego leczenia chorych na nowotwory.

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem

Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

W ciągu ostatnich kilkunastu lat obserwuje się szczególnie szybki rozwój systemowych metod leczenia nowotworów. Wyrazem tego postępu jest stopniowe zastępowanie tradycyjnych leków cytotoksycznych przez leki ukierunkowane molekularnie lub oddziałujące na system immunologiczny, a także postępująca indywidualizacja leczenia. Temu postępowi towarzyszą jednak nieuchronnie gwałtownie rosnące koszty nowych preparatów, co w większości krajów świata staje się coraz większym wyzwaniem dla systemów ochrony zdrowia.

Dwie największe agencje rejestrujące nowe technologie medyczne – amerykańska FDA i europejska EMA - uwzględniają w swoich decyzjach przede wszystkim dodaną wartość kliniczną ocenianych leków, niezależnie od ich wskaźników farmakoekonomicznych. Decyzje refundacyjne w Unii Europejskiej podejmowane są z kolei w poszczególnych krajach członkowskich i w dużym stopniu są zależne od ich zamożności. W efekcie wśród krajów Unii pogłębiają się nierówności w dostępie do nowych leków, co kłóci się z ogólną zasadą wyrównywania różnic w obrębie tej wspólnoty. Pogłębiający się rozdział pomiędzy liczbą zarejestrowanych i refundowanych leków budzi wśród chorych frustrację, a wśród lekarzy poczucie bezsilności. Sytuacja ta dotyczy w szczególności onkologii, gdzie odraczanie rozpoczęcia leczenia powoduje nieodwracalne skutki i budzi etyczne dylematy.

Polska należy w Unii Europejskiej do krajów o najniższej dostępności do nowych leków oraz o wyjątkowo przeciągających się decyzjach refundacyjnych. Niewątpliwie sytuacja ta jest spowodowana głównie szczupłością środków przeznaczanych w naszym kraju na opiekę zdrowotną. Równocześnie jednak zwraca uwagę niewykorzystywanie istniejących i względnie „bezpiecznych” finansowo możliwości, takich jak choćby szeroko stosowanych za granicą programów *compassionate use* czy mechanizmów dzielenia ryzyka z producentami leków. Wiele wątpliwości budzą także niejasne kryteria podejmowania decyzji refundacyjnych (zarówno pozytywnych, jak i negatywnych), przez co niejednokrotnie stają się one niezrozumiałe.

Niniejsze opracowanie zawiera obszernie omówienie rozwiązań stosowanych w tym zakresie w świecie, a także propozycje, które mogą zwiększyć dostępność nowych leków onkologicznych w Polsce. Wartościowym uzupełnieniem tych propozycji jest także opracowany w ubiegłym roku przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne i Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ilościowy system oceny nowych leków, pozwalający w założeniu ułatwić i zrationalizować decyzje refundacyjne. Niniejszy dokument ma na celu zapoczątkowanie dyskusji nad tym zagadnieniem, w której powinni wziąć udział wszyscy zainteresowani: decydenci, lekarze, eksperci ochrony zdrowia, pacjenci i producenci leków. Można mieć nadzieję, że doprowadzi to do znalezienia racjonalnych i dostępnych w polskich warunkach rozwiązań

Prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor

Dyrektor Narodowego Instytutu Leków

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opracowanie-Raport przygotowany przez merytoryczny Zespół Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie pt.: „Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych – kierunki zmian „ stanowi ważne uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy dla wszystkich zainteresowanych tą problematyką, a jednocześnie jest podstawą do merytorycznej dyskusji na temat wczesnego dostępu do produktów leczniczych i możliwości wczesnej terapii chorych onkologicznych w Polsce.

Jest to obiektywne, rzetelne i bardzo profesjonalne opracowanie, które przedstawia aktualną sytuację możliwości wprowadzenia do terapii, na bardzo wczesnym etapie potencjalnych, produktów leczniczych, które są odpowiedzią Przemysłu na oczekiwania społeczne w celu ratowania życia ludzkiego poprzez wykazanie korzyści terapeutycznej dla Pacjenta onkologicznego.

Przedstawione opracowanie jest znakomitą wprowadzeniem do podjętego przez Autorów tematu i wskazuje różne formy rozwiązań w wybranych krajach na świecie, odnoszących się do wczesnego dostępu Pacjentów do nowoczesnych, bardzo zaawansowanych, innowacyjnych terapii w pełni monitorowanych i dopuszczonych przez Regulatora.

Aktualny rozwój nauki i diagnostyki molekularnej na poziomie genetycznym w onkologii spowodował ponowne zainteresowanie doborem adekwatnej terapii dla indywidualnych potrzeb Pacjenta tzw. indywidualnej terapii celowanej.

Oczekiwania klinicystów i potrzeby społeczne w procedurach leczniczych opierały się dotychczas na wynikach badań klinicznych i opracowanego przez lekarzy algorytmu wdrożonych terapii i/lub w oparciu o zasady EBM (evidence based medicine).

Opracowane i zastosowane eksperymentalnie najnowsze, innowacyjne, potencjalne produkty lecznicze, metody diagnostyczne i wyniki badań naukowych, wymusiły konieczność opracowania zupełnie nowego podejścia do leczenia Pacjentów onkologicznych i zaproponowanie takich rozwiązań, które umożliwią dostęp ciężko chorych (w tym onkologicznych) do unikalnych terapii w celu ratowania życia ludzkiego. W wielu krajach zaproponowane zostały różne rozwiązania pozwalające na rozwój nauki dla nowoczesnych terapii.

Taka możliwość spełnienia oczekiwań społecznych i określenia procedur dla planowanych terapii wiąże się z koniecznością odpowiedniego przygotowania praktycznych rozwiązań i opracowania jednolitych kryteriów kwalifikowania chorych do leczenia, ale przede wszystkim opracowania spójnych rozwiązań legislacyjnych, które będą stanowiły podstawę do wdrożenia w obowiązującym systemie (w tym refundacyjnym) w Polsce.

Rozwiązania te powinny być spójne z działającym systemem, uwzględniając międzynarodowe standardy np.: prowadzenia rejestrów medycznych na potrzeby Regulatora.

Celem tego opracowania – raportu nie było wskazanie/wykazanie efektywności i skuteczności terapii w bezpośrednim i odległym okresie leczenia Pacjentów onkologicznych, który to temat stanowi podstawę do dalszej dyskusji dla potrzeb efektywnego wdrożenia założeń do obowiązującego systemu w Polsce. Opracowanie to jednocześnie wskazuje i obnaża braki, nie tylko systemowe w ochronie zdrowia w Polsce, ale przede wszystkim braki legislacyjne umożliwiające adekwatne rozwiązania prawne/ustawowe prowadzenia terapii onkologicznych z innowacyjnymi produktami leczniczymi dostępnymi w krajach członkowskich UE, a także braki legislacyjne/ustawodawcze odnoszące się do badań klinicznych. Praktyczne rozwiązania w innych krajach nie stanowią podstawy do bezpośredniego wdrożenia w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, a jedynie są to przykładowe rozwiązania i rekomendacje, które zostały wykorzystane w klinice.

Przedstawione możliwości terapeutyczne, które zaproponowali Regulatorzy międzynarodowi (w szczególności FDA, EMA) i sposoby nadzoru/monitorowania terapii onkologicznych z użyciem potencjalnych i/lub zgłoszonych produktów leczniczych do obrotu/kliniki powinny mieć odzwierciedlenie w systemach ochrony zdrowia w krajach członkowskich UE, do których należy Polska.

Ocena korzyści do ryzyka terapeutycznego w odniesieniu do Pacjenta onkologicznego powinna stanowić priorytet legislacyjny dla Regulatora w proponowanym systemie kraju członkowskiego UE, którym również jest Polska, aby dotychczasowe rozważania etyczno-moralne nie stanowiły bariery w prowadzeniu nowoczesnych terapii i badań naukowych przez lekarzy odpowiedzialnych za losy chorych.

9. SPIS TABEL

10. SPIS RYSUNKÓW

11. PIŚMIENNICTWO

9. Spis tabel

Tabela 1.	Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz procedura przyspieszonej oceny – propozycje zmian wytycznych EMA	20
Tabela 2.	Statystyka wniosków o objęcie programem wczesnego dostępu złożonych do MHRA w okresie 04.2014 - 03.2015. Źródło: www.gov.uk	35
Tabela 3.	Punktacja korzyści terapeutycznych i jakości dowodów naukowych stosowana względem leków stosowanych off label w Szwajcarii (MediScore)	36
Tabela 4.	MediScore – klasyfikacja leków ze względu na oferowaną chorym korzyść terapeutyczną	36
Tabela 5.	Ocena ilościowa dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie PFS i OS w procesie oceny leku w CDF	40
Tabela 6.	Ilościowa ocena dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie poprawy jakości życia chorego w procesie oceny leku w CD	40

10. Spis rysunków

Rysunek 1.	Wczesny dostęp do leków poprzez stopniową rejestrację leku, począwszy od najbardziej potrzebującej grupy chorych. Źródło: www.ema.europa.eu	25
Rysunek 2.	Wczesny dostęp do leków poprzez wczesną warunkową rejestrację powiązaną z obowiązkowym gromadzeniem danych porejestracyjnych w zakresie skuteczności leczenia. Źródło: www.ema.europa.eu	25
Rysunek 3.	Etapy przyznawania statusu Promising Innovative Medicine przez MHRA w Wielkiej Brytanii. Źródło: www.mhra.gov.uk	33

11. Przypisy

1. Konkluzje Rady Unii Europejskiej w sprawie innowacji dla dobra pacjentów (Dz. U. UE C z dnia 6 grudnia 2014 r., 2014/C 438/06).
2. Steenburg C. The Food and Drug Administration's use of postmarketing (phase IV) study requirements: exception to the rule? Food Drug Law J 2006; 61:295383.
3. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/significantamendmentstotheact/fdasia/ucm341027.htm>
4. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>
5. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>
6. <http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm405397.htm>
7. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf>
8. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/significantamendmentstotheact/fdasia/ucm329491.htm>
9. Food and Drug Administration. FY 2012 Innovative drug approvals. Silver Spring, MD: FDA, December 2012. www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm330859.pdf
10. Rozporządzenie Komisji (WE) Nr 507/2006 z dnia 29 marca 2006 r. w sprawie warunkowego dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi wchodzących w zakres rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. UE z 30 marca 2006 r., L 92/6).

11. Rozporządzenie (WE) Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 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 Leków (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1).
12. Reference number: EMA/CHMP/509951/2006 Rev.1 http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500190555&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc
13. Decyzja Nr 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 24 września 1998 r. ustanawiająca sieć nadzoru i kontroli epidemiologicznej chorób zakaźnych we Wspólnocie (Dz.U. L 268 z 3.10.1998, str. 1).
14. Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz.U. L 18 z 22.1.2000, str. 1).
15. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67).
16. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/07/WC500190556.pdf
17. Reference number: EMA/CHMP/509951/2006 Rev.1 http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500190555&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc
18. http://ec.europa.eu/health/human-use/50years/docs/50years_pharma_timeline_v3.pdf.
19. Kaitini KI. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation, Clin Pharmacol Ther, 87: 2010, s. 356-361.
20. Baird L, Teagarden R, Unger T i wsp. New medicines eight years faster to patients: blazing a new trail in drug development with adaptive licensing. SCRIP Regulatory Affairs 14.05.2013.
21. Baird L, Hirsch Gigi. Adaptive licensing: creating a safe haven for discussions. SCRIP Regulatory Affairs, 20.08.2013.
22. Woosley R L, Rice G. A new system for moving drugs to market. Issues Sci. Technol. (Winter) 2005, s.63–39.
23. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf
24. Eichler H G i wsp. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. Clin. Pharmacol. Ther. 91: s. 428(2012).
25. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf
26. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/09/WC500172810.pdf
27. Oye K, Baird L G, Chia A i wsp. Legal foundations of adaptive licensing. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep; 94(3): s. 309-11.
28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf
29. Susan R. Forda, Richard Bergström, Magda Chlebus i wsp. Priorities for improving drug research, development and regulation. Nature Reviews Drug Discovery 12, s. 247-248 (April 2013).
30. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf
31. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002244.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
32. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691
33. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf
34. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069898.pdf
35. Guideline on compassionate-use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) No726/2004.
36. http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf
37. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20081230:PL:PDF>
38. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesresources/con392849.pdf>
39. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Feespayablefortheregulationofmedicines/Scientificadvicemeetings/index.htm>
40. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Informationforlicenceapplicants/Otherusefulservicesandinformation/Scientificadviceforlicenceapplicants/index.htm>
41. <http://www.pharmafile.com/news/197789/merck-s-cancer-drug-sees-first-ever-early-access-nod>
42. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/430035/PIM_designation_statistics_-_May_2015.csv/preview

43. <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/06/16/JCO.2015.61.6706>
44. http://www.bag.admin.ch/evaluation/01759/02074/13897/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,Inp6lONTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCLe396fWym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--
45. <http://meetinglibrary.asco.org/content/128351-144>
46. <http://medicinesaustralia.com.au/files/2013/07/Access-to-oncology-medicines-1707-FINALV3.pdf>
47. <http://www2.deloitte.com/au/en/pages/economics/articles/access-cancer-medicines-australia.html>
48. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/march-2015-other-matters-managed-access-programme-framework>
49. <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2015-ley065.htm?OpenDocument&yr=2015&mth=05>
50. Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for postmarketing surveillance of drugs for rare diseases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95: 265 – 8.
51. Olberg B, Perleth M, Busse R. The new regulation to investigate potentially beneficial diagnostic and therapeutic methods in Germany: Up to international standard? *Health Policy* 117 (2014) 135- 145.
52. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/>
53. Miller FG, Pearson SD. Coverage with evidence development: ethical issues and policy implications. *Medical Care* 2008;46(7): 746–51.
54. Perleth M. Erprobungs-Richtlinien nach §137e SGB V. In: Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt - wie viel Ergebnissicherheit ist notwendig um einer Methode 'Potenzial' zu bescheinigen? (Informationsveranstaltung in Köln: IQWiG im Dialog - Unsicherheit in Nutzenbewertungen am 26.06.2012); 2012.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Federal Joint Committee. Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO). In: 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden. Berlin: G-BA; 2012.
56. www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf
57. Carbonneil C, Quentin F, Lee-Hobin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2009; 25(2):56–67.
58. www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zijnl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1504-voorwaardelijke-toelating-tot-het-basispakket-2016/Voorwaardelijke+toelating+tot+het+basispakket+2016.pdf
59. Act No. 48/1997 Coll., on public health insurance and on changes to certain related laws, as last amended (§ 16) <http://www.mesec.cz/zakony/zakon-o-verejnym-zdravotnim-pojisteni/f1747085/#p16>
60. <https://www.inesss.qc.ca/en/about-us/about-the-institut.html>
61. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/synthese_ONCO_mini_EN_21112012.pdf
62. <https://www.inesss.qc.ca/en/activities/drug-products/evaluation-process-and-criteria/priority-evaluations.html>
63. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/104/REK/RP_96_2013_Adcetris.pdf
64. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalcori.pdf



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: 978-83-64054-77-8