

Rafał Zyśk

Nowoczesne podejście do refundacji
terapii stosowanych w rzadkich chorobach
hematologicznych i onkologicznych

Projekt zrealizowany przy wsparciu firmy Novartis



Wstęp

Pojęcie choroby rzadkiej jest definiowane odmiennie w różnych regionach świata. Wspólnym mianownikiem pozostaje jednak niska chorobowość. W zależności od regionu, granice chorobowości przyjmują wartości od $<1/2000$ (UE) do $<1/150\ 000$ (Kanada, Ontario). W wielu krajach funkcjonuje również pojęcie choroby ultrazadkiej, która cechuje się chorobowością niższą niż $0,18/10\ 000$ ¹.

Ogólnie chorobami rzadkimi są najczęściej choroby przewlekłe, ciężkie, postępujące, zagrażające życiu lub upośledzające z niską chorobowością². Znaczący odsetek (65–75%) ma swój początek w dzieciństwie, a 80% posiada podłoże genetyczne^{3,4}. Aż 30% chorych na choroby rzadkie umiera przed ukończeniem 5 roku życia⁵. Piśmiennictwo naukowe podaje, że dotychczas udało się zidentyfikować około 7000 chorób rzadkich, jednak każdego roku opisywane są kolejne (nawet 250

rocznie). W związku z tym, pomimo niskiej częstości występowania, mogą one dotyczyć nawet 30–40 milionów mieszkańców Unii Europejskiej. Dla większości z nich nie istnieje skuteczne leczenie⁶.

Konsekwencjami urodzenia się z chorobą rzadką są dla chorego i jego rodziny problemy związane z odpowiednią diagnostyką i dostępem do terapii (o ile taka w ogóle istnieje). W literaturze dla leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich przyjęto się określenie leki sieroce (ang. *orphan drugs*), ponieważ początkowo prawie żaden podmiot komercyjny nie był zainteresowany ich „zaadoptowaniem” ani produkcją na większą skalę. W praktyce na rynku farmaceutycznym leki te pozostawały przez wiele lat „sierotami”, z powodu niskiej stopy zwrotu z inwestycji poczynionej w rozwój tych leków. Jednak sytuacja ta w ostatnich dwóch dekadach uległa zmianie, dzięki wprowadzeniu przez



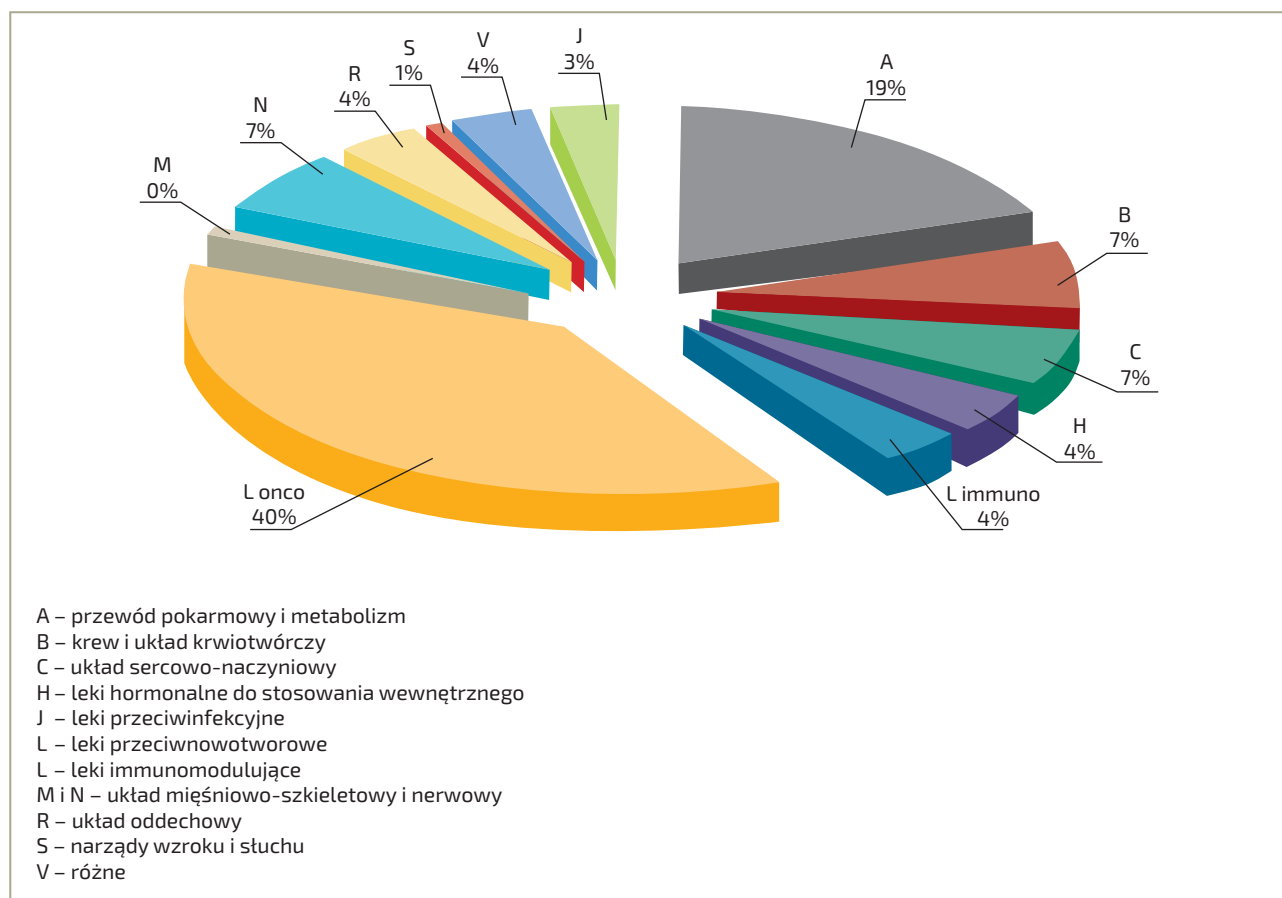
ustawodawstwo w większości krajów świata, specjalnych zachęt dla producentów. Zgodnie z prawem, które weszło w życie w Unii Europejskiej w 2000 roku (rozporządzenie Nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady) przemysł farmaceutyczny uzyskał pewne przywileje w zamian za rozwój i wprowadzanie na rynek produktów służących diagnostyce, leczeniu lub zapobieganiu rzadkich chorób⁷. Liczba cząsteczek, którym Komisja Europejska przyznała status leku sierociego istotnie wzrasta od tamtego czasu, od 14 w 2000 roku do 190 w 2015 roku.

W ciągu pierwszych 15 lat obowiązywania nowego prawa, na około 1600 cząsteczek, którym przyznano status leku sierociego, Europejska Agencja Leków (EMA) wydała 114 pozytywnych decyzji o centralnym dopuszczeniu do obrotu na

rynek unijny⁸. 44% tych decyzji dotyczyło leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących, 7% dotyczyło leków hematologicznych o działaniu innym niż przeciwnowotworowe. Dane te wskazują, że aż 51% leków sierocych rejestrowanych w ostatnich 15 latach to leki dedykowane chorym onkologicznym i hematologicznym (rys. 1).

Jest wiele powodów, dla których problematyka związana z wprowadzaniem do obrotu leków sierocych, ich oceną ekonomiczną w procesie refundacyjnym i finansowaniem staje się coraz bardziej widoczna we współczesnych systemach opieki zdrowotnej. W szczególności dotyczy to leków hematologicznych, które mają zastosowanie w terapii chorób o ciężkim przebiegu i zagrażających życiu skutkach zdrowotnych.

Rys. 1. Leki sieroce zarejestrowane w UE w latach 2000–2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC



Źródło: EMA – Orphan Medicines Figures 2000–2015



Inicjatywy podejmowane w Polsce

Choroby rzadkie, zgodnie z prawodawstwem Unii Europejskiej, mają szczególny status. Zgodnie z treścią rozporządzenia nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady, pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci⁷.

W konsekwencji w 2008 roku w Polsce powołany został przez ministra zdrowia Zespół do spraw chorób rzadkich⁹. Do zadań, które mu powierzono należały m.in.:

- proponowanie kierunków polityki zdrowotnej;
- opracowywanie rozwiązań opartych na dowodach naukowych, określających zasady równego dostępu do informacji, diagnostyki, terapii oraz opieki;
- opracowywanie opartych na dowodach naukowych przejrzystych kryteriów finansowania leków innowacyjnych;
- prowadzenie działań służących zapewnieniu podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej chorym na choroby rzadkie;
- proponowanie rozwiązań integrujących system terapii i opieki nad chorymi na choroby rzadkie z ogólnym systemem opieki zdrowotnej;
- prowadzenie działalności informacyjnej, opiniotwórczej, racjonalizatorskiej, monitoringowej oraz koordynacji w zakresie opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi.

W dniu 29 lutego 2016 r. minister zdrowia powołał nowy Zespół do spraw chorób rzadkich, którego głównymi zadaniami są obecnie: opraco-

wanie do dnia 1 grudnia 2016 r. projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich oraz przygotowanie do wdrożenia rozwiązań w zakresie informacji, diagnostyki oraz opieki i terapii osób z chorobami rzadkimi¹⁰. Niezwykle istotny byłby udział w pracach zespołu ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii i onkologii, którzy mają największe doświadczenie w leczeniu pacjentów z bardzo rzadkimi schorzeniami w tych obszarach medycyny. Rolą Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich ma być przede wszystkim zapewnienie trwałej realizacji polityki zdrowotnej, ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi oraz wprowadzenie systemowych rozwiązań problemów zdrowotnych i społecznych tej grupy chorych. Aktualnie Polska należy do jednego z nielicznych krajów Wspólnoty Europejskiej, które nie uregulowały polityki działań państwa w tym zakresie. Przejawem tego jest również brak oficjalnych rozwiązań w zakresie tzw. humanitarnego zastosowania leków będących w fazie badań klinicznych lub w toku procesu rejestracyjnego (ang. *compassionate use*), nieobciążających budżetu płatnika. Również w zakresie oceny ekonomicznej leków stosowanych w terapii, dotychczasowe regulacje nie uwzględniały specyfiki chorób o bardzo niskiej chorobowości. Pewne zmiany w tym obszarze proponuje, opublikowany w 2016 roku, projekt aktualizacji wytycznych AOTMiT, który liberalizuje wymogi dla tej grupy technologii medycznych oraz wprowadza możliwość przedłożenia przez producenta dodatkowego uzasadnienia ceny leku sierocego¹¹.



Ocena ekonomiczna leków sierocych w procesie ubiegania się o refundację

Z uwagi na wysokie koszty terapii i specyficzny charakter chorób rzadkich istnieje szczególna presja na finansowanie leków sierocych ze środków publicznych. Przyjmowanym obecnie w wielu krajach kryterium w procesie podejmowania decyzji o finansowaniu leków ze środków publicznych jest wynik analizy farmakoekonomicznej. Jednocześnie zaledwie kilka państw na świecie określa formalnie w przepisach prawa próg

opłacalności stosowany w procesie podejmowania decyzji o alokacji środków publicznych w obszarze ochrony zdrowia. Jednak nawet kraje, które taki próg wyznaczają (m.in. Anglia, Szkocja, Walia, Australia, Kanada), definiują sytuacje wyjątkowe, wśród których najczęściej wymieniane są choroby o bardzo niskiej chorobowości oraz terapie stosowane w końcowym okresie życia (tab. 1).

Tab. 1. Nowoczesne rozwiązania wprowadzone na świecie w ocenie i refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich

Kraj (urząd)	Procedura refundacyjna dla leków stosowanych w chorobach rzadkich	Szczegóły procesu oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich
Anglia (NICE)	Odrębna procedura oceny leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach możliwa jest w ramach specjalnego programu (<i>Highly Specialized Technologies Programme</i>) koordynowanego przez NICE. Z programu skorzystać mogą wyłącznie leki stosowane w bardzo rzadkich chorobach. Wyniki oceny przeprowadzonej w ramach programu stanowią jednocześnie rekomendacje NICE obowiązujące świadczeniodawców w ramach umów z płatnikiem publicznym (NHS England). Rekomendacje NICE obowiązujące świadczeniodawców w ramach umów z płatnikiem publicznym (NHS England).	Podczas oceny leku stosowane są kryteria: <ul style="list-style-type: none"> rodzaj choroby (obciążenie społeczne, wpływ na jakość życia opiekunów, aktualnie dostępne opcje terapeutyczne); wpływ nowej technologii med. (skuteczność i bezpieczeństwo, wielkość korzyści terapeutycznych oferowanych chorym i opiekunom – jeśli dotyczy); koszt dla NHS i PS (wpływ na budżet płatnika; wiarygodność danych ekonomicznych; instrumenty podziału ryzyka); wartość dodana oferowana przez lek; inne skutki finansowania nowej technologii (koszty lub oszczędności poza NHS i PSS); wpływ na dostępność do świadczeń specjalistycznych (wymogi kadrowe i sprzętowe). Ocena ekonomiczna przeprowadzana jest również dla leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach.
Szkocja (SMC)	Odrębne podejście do oceny leków stosowanych w bardzo rzadkich chorobach ($\leq 1/50\ 000$). Od 2014 roku, zgodnie z nową procedurą, firmy farmaceutyczne mogą wnioskować o zwołanie posiedzenia specjalnego zespołu (<i>Patient and Clinician Engagement, PACE group</i>) z udziałem przedstawicieli pacjentów, ich opiekunów i ekspertów klinicznych. Członkowie zespołu szczegółowo omawiają kwestie niezaspokojonych potrzeb medycznych, poprawy jakości życia, ewentualnych podgrup chorych odnoszących największe korzyści z leczenia ocenianym lekiem. Wnioski z posiedzenia stanowią istotną przesłankę dla SMC, które wydaje finalną rekomendację.	Wnioskowany lek może być zakwalifikowany do następujących specjalnych kategorii: <ol style="list-style-type: none"> lek stosowany w końcowym okresie życia, lek sierocy, lek ultrasierocy. Ocena leku przypisanego do 1. lub 2. kategorii odbywa się w zwykłej procedurze. Wniosek o refundację leku ultrasierociego może być oceniany w specjalnej procedurze, w której SMC stosuje dodatkowe kryteria podejmowania decyzji. Brane są pod uwagę m.in. specyfika danego stanu klinicznego, wartość dodana leku, wpływ refundacji leku na system ochrony zdrowia, na świadczenia specjalistyczne i opiekuńcze. Koszt uzyskania QALY jest również obliczany, jednak podejście do wyboru metodologii oceny ekonomicznej jest bardziej elastyczne, biorąc pod uwagę dostępne dane i specyfikę choroby.
Niemcy (IQWiG)	Brak dostępnych publicznie informacji na temat odrębnej procedury refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, jednak wprowadzono ustawowo pewne przywileje dla leków sierocych, których wartość sprzedaży rocznej jest niższa niż 50 mln euro brutto.	Zgodnie z regulacją German Social Code, Book Five (SGB V), sekcja 35a, leki sieroce zawierające nowe substancje czynne posiadają w procesie oceny wczesnych korzyści terapeutycznych specjalny status. Zgodnie z formalnymi wymogami (SGB V, sekcja 35a, § 1) dodatkowa korzyść terapeutyczna takich leków została już potwierdzona w procesie rejestracji leku. Dowody na dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu do obowiązującego standardu postępowania nie muszą być przedkładane w procesie ubiegania się o refundację. G-BA określa jedynie zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych dla leków sierocych, ze sprzedaży których przychody producenta nie przekraczają 50 mln euro (z VAT) w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Leki sieroce, których sprzedaż roczna przynosi przychody przekraczające tę kwotę, nie mogą skorzystać z ustawowych przywilejów.

Źródło: Health Economics Consulting (opracowanie własne)



Kraj (urząd)	Procedura refundacyjna dla leków stosowanych w chorobach rzadkich	Szczegóły procesu oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich
Francja (HAS)	Brak dostępnych publicznie informacji na temat odrębnej procedury refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich.	Ocena kliniczna i ekonomiczna leków przeprowadzana jest przez agendę rządową Haute Autorité de Santé (HAS), jednak nie wyznaczono jednego, sztywnego progu opłacalności. W celu oceny prawdopodobieństwa efektywności kosztowej wykorzystywane są krzywe akceptowalności z różnymi progami opłacalności. Bardzo elastyczne wytyczne przeprowadzania oceny ekonomicznej umożliwiają zastosowanie różnych typów analiz w ramach uzasadnienia wniosku o refundację leku stosowanego w chorobie rzadkiej.
Kanada (CADTH, pCODR)	Brak dostępnych publicznie informacji na temat odrębnej procedury refundacyjnej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich.	Względem leków ultrasierocych stosowane są standardowe wnioski refundacyjne. Ocena ekonomiczna leków sierocych przeprowadzana jest tak jak dla pozostałych leków.
Kanada Ontario (DRD Working Group)	Odrębne zasady refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich (terytorium prowincji Ontario). Leki te poddawane są odrębnej procedurze oceny przeprowadzanej przez Drugs for Rare Diseases Working Group.	Procedura oceny podzielona jest na 7 etapów. Ocena ekonomiczna leków spełniających kryterium leku stosowanego w chorobie rzadkiej (<1/150 000 żywych urodzeń/rok) nie jest przeprowadzana. Pozostałe leki uznaje się za efektywne, jeśli koszt uzyskania QALY nie przekracza 40 000–60 000 dol.
Australia (PBAC, LSDP)	Nieefektywne kosztowo (w ocenie PBAC) leki stosowane w chorobach rzadkich mogą być finansowane w ramach specjalnego programu (Life Saving Drugs Program, LSDP), posiadającego wyodrębniony budżet. Stosowane są również szczegółowe wymogi dotyczące bieżącego monitorowania skuteczności, które muszą być spełnione w przypadku finansowania leków w LSDP.	PBAC oceniając wniosek o finansowanie leku w ramach LSDP i formułując rekomendację dla ministra zdrowia, bierze pod uwagę dodatkowe kryteria. Stosowana względem leków sierocych zasada „rule of rescue” obejmuje 4 kryteria: <ul style="list-style-type: none"> nie jest dostępna w Australii lekowa ani nielekowa alternatywa terapeutyczna; stan kliniczny chorych jest ciężki, postępujący i może skutkować przedwczesnym zgonem chorego; stan kliniczny, w którym nowy lek ma zastosowanie dotyczy bardzo niewielkiej liczby chorych; oceniany lek sieroczy uznany został za leczenie ratunkowe chorych we wnioskowanym stanie klinicznym i oferuje istotną po-prawę stanu klinicznego chorych.

Źródło: Health Economics Consulting (opracowanie własne)

W systemie brytyjskim zmianę podejścia do tego problemu rozpoczęto już w 2005 roku, gdzie na zlecenie National Institute for Health and Care Excellence (NICE) przeprowadzono przegląd metod oceny technologii medycznych (HTA) dla leków ultrasierocych, w którym dostrzeżono kilka kryteriów uzasadniających opracowanie nowego systemu oceny tych leków¹². W efekcie prac przeprowadzonych przez Advisory Group for National Specialised Services (AGNSS) stworzono nowy system oceny leków ultrasierocych, w ramach którego podniesiono znaczenie chorobowości, specyfiki danego stanu klinicznego i czasu trwania leczenia.

W procesie ustalania ceny leku przez producenta, niska liczebność populacji chorych kompensowana jest zawsze wysoką jednostkową ceną leku. Powoduje to, że standardowe kryteria farmakoekonomiczne, wykorzystywane w podejściu

użytkarnym, koncentrującym się na maksymalizacji korzyści zdrowotnych w populacji, tracą zastosowanie. Niezwykle problematyczne staje się w takich sytuacjach spełnienie wymogu kosztu uzyskania przez chorych dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY) poniżej granicy określonej w polskiej ustawie, odpowiadającej trzykrotnej wartości Produktu Krajowego Brutto *per capita* dzięki zastosowaniu nowej technologii medycznej, nawet jeśli oferuje ona chorym znaczącą korzyść terapeutyczną. Ostrożnego podejścia wymaga jednak sama interpretacja wyników pomiaru efektu zdrowotnego wyrażonego w QALY, która wymaga zrozumienia czym są użyteczności stanów zdrowia, na podstawie których oszacowuje się dodatkowe QALY.

O ile wartości czasu przeżycia chorych stanowią twarde i precyzyjne dane, wynikające z obser-



wacji zgonów uczestników badań, o tyle wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w przebiegu choroby, służące do obliczenia QALY, mogą się różnić w przypadku zastosowania różnych metod pomiaru. Najczęściej stosowanymi sposobami wyznaczania użyteczności są: metoda handlowania czasem oraz metoda loterii. Stosowane są również odpowiednie skale ze zdefiniowanymi stanami chorobowymi np. EQ-5D, EORTC-8D, SF36. Na podstawie badań opartych na preferencjach deklarowanych przez respondentów dowiedzieć można, że wartości użyteczności są zróżnicowane i zależą od stanu zdrowia pytanych respondentów. W jednym z badań opublikowanych w 2014 roku wykazano niemal dwukrotną różnicę w opłacalności (0,067 QALY–0,036 QALY) ocenianego leku w zależności od źródła danych na temat użyteczności (kwestionariusz EQ-5D lub EORTC-8D)¹³. Różnice te miały zasadnicze implikacje, gdyż skutkowały uznaniem ocenianego leku za efektywny lub nieefektywny kosztowo. Wyjaśnia to, jak kluczowe znaczenie dla finalnej decyzji refundacyjnej ma sposób wyznaczania użyteczności stanów zdrowia przyjmowanych do kalkulacji QALY.

Jak wykazują badania, standardowa metodologia oceny technologii medycznych (HTA) w przypadku leków sierocych powinna zostać dostosowana do ich specyfiki^{14, 15}. Z drugiej strony, w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wśród 4118 dorosłych, oceniającym preferencje społeczeństwa w zakresie priorytetów w finansowaniu publicznej opieki zdrowotnej, respondenci nie przypisywali specjalnego statusu terapiom chorób rzadkich. Wyższy priorytet nadawano jednak lekom, dla których brak jest jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej oraz lekom stosowanym w leczeniu ciężkich i zagrażających życiu chorób, nawet gdy koszty były

wyższe niż koszty refundowanego, standardowego leczenia¹⁶. Podobne wnioski uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Norwegii na 1547 respondentach¹⁷.

Ponadto wyniki badań sugerują, że w odniesieniu do kosztów, leki sieroce nie stanowią jednorodnej grupy. W jednej z prac naukowych, w której oceniano istotne czynniki mające wpływ na wysokość ceny leków sierocych na podstawie danych z 5 głównych rynków europejskich (Francja, Wielka Brytania, Niemcy, Włochy, Hiszpania), badacze zidentyfikowali 4 kategorie leków sierocych:

- 1) leki sieroce stosowane w chorobach innych niż nowotwory nieposiadające żadnej alternatywy terapeutycznej,
- 2) leki sieroce stosowane w chorobach innych niż nowotwory posiadające alternatywę terapeutyczną na rynku,
- 3) leki sieroce stosowane w chorobach innych niż nowotwory zarejestrowane wcześniej do leczenia chorób powszechnych,
- 4) przeciwnowotworowe leki sieroce¹⁸.

Średni roczny koszt leczenia okazał się najwyższy dla kategorii pierwszej (ok. 200 000 euro). Kategoria druga to koszt w zakresie 16 000–24 000 euro. Roczny koszt leków z kategorii czwartej wyniósł średnio 35 000 euro i był niewiele wyższy niż średni roczny koszt leczenia nowymi przeciwnowotworowymi lekami niesierocymi (ok. 31 000 euro). Wyniki te pozwalają wnioskować, iż wykorzystywane w niektórych krajach rozwiązania oparte o wyodrębnione budżety przeznaczone na leki sieroce znajdują zastosowanie przede wszystkim względem leków stosowanych w rzadkich chorobach nienowotworowych, dla których brak jest jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.



Progowa wartość roku życia skorygowanego o jakość

W latach 90. XX wieku podjęto próby określenia pewnych progowych kosztów realizacji działań zmierzających do poprawy stanu zdrowia populacji, przy których działania te byłyby efektywne kosztowo. W 1993 r. Bank Światowy uznał, że progi opłacalności powinny być zdefiniowane w odniesieniu do jednostki DALY oraz PKB w danym kraju. Podejście takie zostało przyjęte w kolejnych latach przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). Ustanowiony w Polsce ustawowo próg opłacalności, wynoszący obecnie 125 955 zł (3x41 985 zł), stanowi wyraz zaadoptowania rekomendacji, opublikowanych w 2000 roku przez Komisję Makroekonomii i Zdrowia WHO, dotyczących wartości progowych efektywności kosztów, przy których finansowanie nowej technologii medycznej jest uznawane za opłacalne¹⁹. Należy jednak podkreślić, że wartości progów zaproponowane przez WHO zdefiniowane zostały w odniesieniu do jednostki DALY (ang. *Disability Adjusted Life Years*; lata życia skorygowane o niepełnosprawność), która nie jest równoważna z QALY.

W swojej rekomendacji WHO wyróżniło 3 kategorie technologii medycznych ze względu na poziom efektywności kosztów:

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

Na potrzeby oceny użyteczności kosztów nowych leków ubiegających się o refundację, jednostkę DALY (wyrażającą lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku

na zdrowiu), zamieniono w polskich regulacjach na jednostkę QALY. Różnica ta wydaje się być istotna w związku z faktem, iż DALY stanowi wskaźnik wykorzystywany przede wszystkim do ilościowego opisu i porównania obciążenia chorobami, urazami i czynnikami ryzyka wystąpienia chorób, podczas gdy QALY w dużej mierze ocenia poprawę stanu zdrowia populacji, uzyskaną w wyniku zastosowania nowej technologii medycznej. Warto również zaznaczyć, że oszacowanie DALY wymaga wykorzystania ustalanych przez panele eksperckie współczynników wagi choroby (ang. *disability weight*), a więc jest obliczane w zupełnie inny sposób niż QALY. Pomimo to, kilka krajów na świecie zdecydowało się na określenie zakresów wartości dla progów opłacalności stosowanych w obszarze publicznej ochrony zdrowia, wyznaczając je na podstawie inkrementalnego kosztu/QALY, skorelowanego z krotnością PKB *per capita*, z jednoczesnym zdefiniowaniem sytuacji wyjątkowych, dla których przewidziano odrębne podejście²⁰. Wskazuje to na coraz częstsze wykorzystywanie tego wskaźnika farmakoekonomicznego przez instytucje państwowe jako narzędzia pomocniczego, przy pełnej świadomości jego ograniczonej uniwersalności.

Warto zaznaczyć, iż na granicę opłacalności leczenia ma wpływ nie tylko wartość PKB *per capita* w danym kraju, ale również percepcja grupy interesariuszy systemu ochrony zdrowia. Interesującej analizy różnic w postrzeganiu granicy opłacalności finansowania terapii onkologicznych pomiędzy onkologami, płatnikami, pacjentami i reprezentantami populacji ogólnej dokonali badacze hiszpańscy w 2014 roku. W opublikowanej na łamach „Value in Health” pracy oceniano m.in. minimalną korzyść terapeutyczną w zakresie poprawy czasu przeżycia, uzyskaną dzięki nowej technologii medycznej, kosztującej o 50 000 euro więcej niż aktualnie stosowana terapia, która uzasadniałaby refundację ze środków publicznych²¹. Odpowiedzi respondentów

**Tab. 2.** Różnice w minimalnej poprawie czasu przeżycia oraz maksymalnej, akceptowanej kwocie za QALY w ocenie różnych grup interesariuszy systemu ochrony zdrowia²³

Grupa respondentów	Minimalna poprawa czasu przeżycia (mediana) uzasadniająca refundację droższego o 50 tys. euro leku (m-ce)	Akceptowalna kwota, którą płatnik może przeznaczyć aby uzyskać dodatkowy rok życia chorego skorygowany o jakość (QALY)
Onkolodzy	5,66	106 000 euro/QALY
Pacjenci	8,16	73 520 euro/QALY
Populacja ogólna	9,08	66 074 euro/QALY
Płatnicy	10,44	57 471 euro/QALY

Zgodnie z danymi Międzynarodowego Funduszu Walutowego wartość PKB *per capita* w Hiszpanii (33,8 tys. dol.) jest wyższa od wartości tego wskaźnika w Polsce (25,2 tys. dol.)²².

postużyty do obliczenia kosztu uzyskania QALY, akceptowalnego przez daną grupę respondentów. Wyniki analizy wykazały, że minimalna poprawa czasu przeżycia uzasadniająca refundację wskazanej technologii medycznej miała najniższą wartość wśród onkologów a najwyższą wśród płatników (tab. 2). Maksymalna, akceptowana przez onkologów kwota, jaką byli skłonni zapłacić za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, była niemal dwukrotnie wyższa niż średnia wartość podawana przez przedstawicieli płatnika. W każdej z grup uśrednione koszty uzyskania QALY były wyższe niż progi opłacalności opisywane zazwy-

czaj w piśmiennictwie (20 000–30 000 euro/QALY). Wnioski z tego badania jasno sugerują, iż granica opłacalności leczenia nie stanowi w społeczeństwie jednolitej wartości.

Formalnie kryterium kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest w Polsce jedynie jednym z 13 kryteriów i jego niespełnienie nie determinuje odmowy finansowania. W praktyce jednak stanowi ono kluczową barierę w drodze do uzyskania refundacji leków stosowanych w chorobach o bardzo niskiej chorobowości oraz leków przeciwnowotworowych nowej generacji.



Alternatywne metody oceny leków sierocych

Większość państw, które rozwinęły nowoczesne systemy refundacyjne względem leków sierocych stosuje obecnie w miejsce standardowej oceny ekonomicznej – lub jako dodatkową metodę oceny – analizę wielokryterialną. W 2012 roku międzynarodowa grupa badaczy przy współpracy z holenderskim College voor Zorgverzekeringen (odpowiednik polskiego AOTMiT) zaproponowała nowoczesne, kompleksowe podejście do oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz do ustalania ich cen na podstawie analizy wielokryterialnej, która mogłaby być pomocna decydom i płatnikom publicznym w wielu krajach²³. Zgodnie z propozycją autorów, każde kryterium powinno być mierzalne i mieć indywidualną wagę

punktową przypisaną przez decydenta, w zależności od priorytetów ustalanych w danym kraju. Wartość dodana ocenianego leku sierociego wyznaczana jest na podstawie sumarycznej liczby punktów uzyskanych dla każdego z kryteriów (tab. 3). Następnie decydent dokonuje alokacji zasobów na podstawie wyników rankingu ocenionych leków sierocych, aż do wyczerpania budżetu przeznaczonego na te leki. Autorzy zasugerowali jednocześnie, że lista kryteriów uwzględnionych w algorytmie może być rozszerzona przez decydenta o dodatkowe kryteria uznane w danym kraju za istotne.

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w niektórych krajach (Holandia, Szwecja, Norwegia) w oce-

Tab. 3. Analiza wielokryterialna wspierająca podejmowanie decyzji w zakresie finansowania leków stosowanych w chorobach rzadkich, opracowana przez międzynarodowy zespół badaczy

Kryterium	Przedział cenowy		
	Niski	Średni	Wysoki
Chorobowość	1:2 000–1:20 000	1:20 000–1:200 000	< 1:200 000
Jakość przeprowadzonych badań w celu zarejestrowania leku sierociego	Niska	Średnia	Wysoka
Poziom niepewności w zakresie skuteczności	Obiecujące wyniki, ale nie opublikowano jeszcze finalnych danych z badania klinicznego	Opublikowano finalne wyniki badania klinicznego, w którym lek oceniano za pomocą właściwie dobranych zastępczych punktów końcowych	Opublikowano finalne wyniki badania klinicznego, w którym lek oceniano za pomocą klinicznie istotnych punktów końcowych
Złożoność procesu produkcyjnego	Niska	Umiarkowana	Wysoce złożone formy biologiczne i galeniczne
Monitorowanie leku sierociego po jego zarejestrowaniu (ocena dodatkowych korzyści/kosztów)	Wykazano niewielkie dodatkowe korzyści	Dodatkowe badania mające na celu znalezienie odpowiedzi na istotne pytania w toku	Dodatkowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku w toku
Konsekwencje ekonomiczne leku bez kosztów bezpośrednich	Wpływ na koszty społeczne i koszty pośrednie związane z chorobą		
Dotkliwość choroby	Obniżenie jakości życia	Śmiertelność/ciężka niepełnosprawność w wieku dorosłym	Śmiertelność/ciężka niepełnosprawność w okresie dziecięcym
Alternatywna opcja terapeutyczna	Dostępne są podobne opcje terapeutyczne	Dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne, jednak oceniany lek oferuje istotną dodatkową korzyść	Nie istnieją żadne alternatywne opcje terapeutyczne
Poziom wpływu ocenianego leku na przebieg choroby	Staby	Średni	Silny
Zastosowanie ocenianego leku w innych wskazaniach	Istnieją inne zarejestrowane wskazania dla ocenianego leku	Oceniany lek posiada potencjał do zastosowania w wielu wskazaniach	Oceniany lek posiada zastosowanie w jednym niszowym wskazaniu

Źródło: Hughes-Wilson i wsp. 2012

**Tab. 4.** Zmodyfikowane kryteria Bradforda Hilla stosowane w ocenie związków przyczynowo-skutkowych, wykorzystywane w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich

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

Źródło: E. Winquist i wsp., *An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases*, „Value in Health” 2012²⁵

nie ekonomicznej leków istotną rolę odgrywa wpływ finansowania nowego leku na koszty pośrednie i społeczne generowane przez chorobę²⁴. Umożliwia to ocenę skutków decyzji refundacyjnych w znacznie szerszej perspektywie. Niektóre państwa w ocenie leków sierocych wykorzystują dodatkowo tzw. kryteria Bradforda Hilla, zmodyfikowane pod kątem możliwości zastosowania w ewaluacji leków. Obejmują one 9 warunków jakie musi spełniać rozpatrywana przestanka, aby można ją było uznać za przyczynę danego efektu zdrowotnego (tab. 4).

Literatura naukowa oraz Światowa Organizacja Zdrowia opisują również inne wskaźniki, pomocne w ocenie obciążenia społeczeństwa daną chorobą, wśród których znajdują się między innymi:

- YLL (ang. *Years of Life Lost*) – utrata lat życia spowodowana chorobą, wyliczana jako iloczyn liczby zgonów i przeciętnego dalszego trwania życia dla wieku, w którym nastąpił zgon;
- YLD (ang. *Years Lived with Disability, Years Lost due to Disability*) – lata przeżyte w niepełnosprawności wyliczane jako iloczyn liczby przypadków choroby i średniego czasu jej trwania

oraz wagi przypisanej chorobie w zależności od ciężkości schorzenia (0 – zupełne zdrowie, 1 – zgon)^{26, 27, 28}.

Również w polskich pracach naukowych odnaleźć można propozycje wyznaczania alternatywnych progów opłacalności, między innymi na podstawie wyników analizy ekonometrycznej²⁹.

Analizując nowoczesne podejścia do refundacji leków sierocych, nie można pominąć rosnącej roli porozumień podziału ryzyka. W obliczu niewystarczającej liczby badań i wysokiego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia chorego dla większości z tych leków, coraz częściej spotykanym rozwiązaniem jest zawieranie porozumień podziału ryzyka pomiędzy producentem a płatnikiem, polegających na pokryciu przez producenta kosztów terapii pacjentów, u których nie była ona skuteczna. Rozwiązanie takie wymaga rozbudowania infrastruktury informatycznej oraz stworzenia rejestru monitorującego efekty leczenia chorych. Pomimo wprowadzenia w Polsce w 2012 roku przepisów umożliwiających wdrażanie takich rozwiązań, do tej pory nie zostały one wykorzystane.



Dyskusja

Mimo, że udział wydatków na leki sieroce w budżetach płatników publicznych nie jest bardzo wysoki i mieści się w zakresie 1–4,6%, w ostatnich latach rośnie krytyka zachowań przemysłu farmaceutycznego w obszarze leków sierocych, koncentrująca się głównie na dwóch problemach³⁰.

Pierwszym z nich jest problem drastycznie wysokich cen niektórych leków ultrasierocych i braku efektywności kosztowej przy zastosowaniu standardowej metodologii oceny opłacalności. Drugim problemem jest tendencja przemysłu farmaceutycznego do maksymalizacji korzyści biznesowych w związku z uzyskaniem dla swojego produktu statusu leku sierocego, co może z kolei umożliwić żądanie wyższej ceny. Te dwa problemy doprowadzały niejednokrotnie do krytyki przepisów regulujących obrót lekami sierocymi w Europie lub skłaniały niektóre rządy do krytycznej ewaluacji nowych, wysokokosztowych technologii medycznych. W konsekwencji, jednym z kluczowych kryteriów podejmowania decyzji refundacyjnych stała się pozytywna rekomendacja instytucji odpowiedzialnej za ocenę technologii medycznych, poprzedzona szczegółową oceną kliniczną i coraz częściej ekonomiczną. Wprowadzenie rządowych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych (np. NICE, SMC, IQWiG, HAS, AOTMiT) zakwestionowało stare reguły rynku farmaceutycznego i wywołało dynamiczny rozwój nowych podejść do zarządzania dostępem do innowacji medycznych. W konsekwencji najbardziej rozwiniętym systemom refundacyjnym udało się wypracować nowoczesne rozwiązania w zakresie oceny leków sierocych, tj. analiza wielokryterialna, krzywe akceptowalności z różnymi progami opłacalności, specjalne kryteria oceny ze szczególnym uwzględnieniem wysoce niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Wobec limitowanych zasobów (w tym budżetów finansowych) publicznego systemu opieki zdrowotnej kluczowa jest odpowiedź na pytanie: czy większość społeczeństwa akceptuje redukcję fi-

ansowania terapii najbardziej opłacalnych (wysokie efektywne kosztowo) w zamian za zapewnienie finansowania wysokokosztowego leczenia (nieefektywnego kosztowo) pacjentów najciężej chorych? Takie podejście do alokacji środków publicznych w systemie ochrony zdrowia określane jest jako egalitarne i badania naukowe opublikowane w kilku krajach sugerują, że jest ono preferowane przez społeczeństwo. Jednak w Polsce analitycznych badań nie przeprowadzono.

Przyjmując, że podejście egalitarne akceptowane jest przez większość społeczeństwa, nadal wyzwaniem dla polityki lekowej państwa pozostaje właściwa selekcja i optymalna ocena tych technologii medycznych, które mogą w sposób istotny poprawić stan zdrowia osób cierpiących na choroby występujące bardzo rzadko oraz istotnie wydłużyć czas przeżycia chorych w stanach zagrożenia życia. Całość stanowi bardzo skomplikowany proces, gdyż część nowoczesnych technologii wskazanych do leczenia chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, pomimo bardzo innowacyjnych mechanizmów działania ukierunkowanych molekularnie, oferuje niewielką poprawę przeżycia chorych. To właśnie ten obszar medycyny skupia na sobie uwagę wielu decydentów i polityków, gdyż wysoki odsetek chorób rzadkich, poznawanych coraz lepiej dzięki licznym badaniom w tym obszarze, stanowią schorzenia hematologiczne i onkologiczne. Również w tych obszarach medycyny rejestruje się najwięcej leków mających zastosowanie w końcowym okresie życia chorego (ang. *end of life treatment*), względem których stosowanie progę opłacalności wg kosztu uzyskania QALY posiada, w świetle aktualnej wiedzy naukowej, istotne ograniczenia³¹.

Porównania technologii medycznych na podstawie analizy efektywności/użyteczności kosztowej, w których efekty zdrowotne wyrażone są za pomocą QALY, mogą w powyższych sytuacjach prowadzić do niepoprawnych wniosków i wyborów



z punktu widzenia preferencji większości społeczeństwa.

Wnioski z badań przeprowadzonych na preferencjach społeczeństw w odniesieniu do takich sytuacji klinicznych wyraźnie wskazują na akceptację wyższego progu optymalności dla terapii ratujących życie.

Ustanowienie w Polsce w 2012 r. jednakowego progu optymalności dla wszystkich chorób i technologii lekowych, przyczyniło się do znacznego opóźnienia we wprowadzaniu do koszyka świadczeń gwarantowanych części nowoczesnych i kosztownych terapii, eliminując tym samym szanse wielu pacjentów na poprawę zdrowia. W szczególności odczuli to pacjenci cierpiący na choroby hematologiczne i onkologiczne, wśród których istotną część charakteryzuje się bardzo niską chorobowością. Nie ulega wątpliwości, że rozwiązanie tego problemu wymaga wielopłaszczyznowego podejścia.

Obowiązujące obecnie w Polsce utylitarne podejście do alokacji środków w systemie ochrony zdrowia opiera się na dogmacie, że najbardziej sprawiedliwą społecznie alokacją zasobów jest ta, która maksymalizuje sumę indywidualnych korzyści zdrowotnych, co znajduje odzwierciedlenie w metodologii opartej o jeden sztywny próg optymalności. Rodzą się jednak wątpliwości co do tego, czy taki

model alokacji środków publicznych odzwierciedla preferencje większości społeczeństwa. Wydaje się, że istnieje pilna potrzeba formalnego zdefiniowania w jasny i przejrzysty sposób, co w polskim systemie ochrony zdrowia można uznać za wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz określenia alternatywnego podejścia do oceny wartości nowych terapii, dla których metodologia QALY daje niewiarygodne wyniki. Nadszedł również czas, aby ocenić w Polsce, jakie środki społeczeństwo i rząd, który je reprezentuje, są skłonni przeznaczyć na rozwiązanie problemu wysoce niezaspokojonych potrzeb medycznych. Korzystnym dla chorych rozwiązaniem, sprawdzonym w kilku krajach, może być utworzenie wyodrębnionego budżetu na innowacyjne leki stosowane w bardzo rzadkich chorobach. W szczególności dotyczy on powinien ultrarzadkich chorób nienowotworowych, których leczenie jest najdroższe. Ponadto, jak wskazują wyniki badań, średnie ceny nowych leków przeciwnowotworowych są znacznie niższe (niezależnie od statusu leku sierocego) niż sierocych leków zarejestrowanych do leczenia innych chorób. Zagadnienie to dotyczy alokacji zasobów i wymaga zaangażowania wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia w wypracowanie najkorzystniejszego dla polskiego społeczeństwa modelu alokacji coraz bardziej ograniczonych zasobów.

Przypisy

- ¹ http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/R090_en.pdf.
- ² National Academy of Sciences, Institute of Medicine, *Profile of rare diseases*, [in:] Field M.J., Boat M.F., editors. *Rare diseases and orphan products: accelerating research and development*, Washington (DC): The Academy; 2013. p. 42. Chapter 2.
- ³ http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf.
- ⁴ N. Azie, J. Vincent, *Rare diseases: the bane of modern society and the quest for cures*, „Clinical Pharmacology & Therapeutics”, 2012 Sierpień; 92(2): 135-9.
- ⁵ http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf.
- ⁶ <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21793en/s21793en.pdf>.
- ⁷ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>.
- ⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf.
- ⁹ Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2008 roku w sprawie powołania Zespołu do spraw Chorób Rzadkich (Dz. Urz. MZ. 08. 08. 36 z dnia 29 lipca 2008 r. z późn. zm.).



- ¹⁰ http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/30/akt.pdf.
- ¹¹ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2016/Wytyczne_AOTMiT_20160401.pdf.
- ¹² <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw.pdf>.
- ¹³ D.M. Meads, C. McCabe, C.T. Hulme i wsp., *Cost-Utility of Cancer Therapies – the "Cost" of Different Utility Generation Strategies*, „Value in Health” 17 (2014) A323-A686.
- ¹⁴ M. Connock, A. Burls, E. Frew i wsp., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review*, „Health Technology Assessment” 2006, 10:24.
- ¹⁵ M.F. Drummond, D.A. Wilson, P. Kanavos i wsp., *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs*, „International Journal Technology Assessment in Health Care” 2007, 23 (1): 36-42.
- ¹⁶ W. Linley, D. Hughes, *Societal views on NICE, CDF and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain*, „Health Econ.” 2013;22 (8): 948–964.
- ¹⁷ A. Desser, D. Gyrd-Hansen, J. Olsen, S. Grepperud, I. Kristiansen, *Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67*, „BMJ” 2010; 341: c4715.
- ¹⁸ P. Rollet, A. Lemoine, M. Dunoyer, *Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions*, „Journal of Rare Disease” 2013, 8: 109.
- ¹⁹ <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064>.
- ²⁰ S.D. Shillcutt i wsp., *Cost-Effectiveness in Low- and Middle-Income Countries: A Review of the Debates Surrounding Decision Rules*, „Pharmacoeconomics” 2009; 27: 903-917.
- ²¹ T. Dilla, L. Lizán, S.Paz i wsp., *Do new cancer drugs offer good value for money? The perspective of oncologists, payers, patients, and general population*, „Value in Health” 17 (2014) A323-A686.
- ²² <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2015/02/weodata/index.aspx>.
- ²³ W. Hughes-Wilson, A. Palma, A. Schuurman, S. Simoens, *Paying for the orphan drug system: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments?* „Orphanet Journal of Rare Diseases” 2012; 7:74.
- ²⁴ V. Paris, A. Belloni, *Value in pharmaceutical pricing*, Paris: OECD Publishing, 2013. OECD Health Working Paper No. 63. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP\(2013\)4&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP(2013)4&docLanguage=En).
- ²⁵ E. Winquist, C. M. Bell, J.T.R. Clarke i wsp., *An Evaluation Framework for Funding Drugs for Rare Diseases*, „Value in Health”, Volume 15, Issue 6, September–October 2012, strony 982-986.
- ²⁶ <http://www.who.int/whosis/whostat/2006YearsOfLifeLost.pdf>.
- ²⁷ http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.
- ²⁸ GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, *Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition*, „The Lancet” on line, August 27, 2015.
- ²⁹ W. Karpa, *Alternatywna metoda kalkulacji prognozy efektywności kosztowej w analizie farmakoekonomicznej na przykładzie grupy chorób niedokrwienych serca. Metody ilościowe w badaniach ekonomicznych*, tom XV/4, 2014, s. 17-25.
- ³⁰ P. Rollet, A. Lemoine, M. Dunoyer, *Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions*, „Journal of Rare Disease”, 2013, 8: 109.
- ³¹ R. Żyśk, M. Niewada, *Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego – specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii*, „Onkologia w Praktyce Klinicznej” 2013, tom 9, nr 2, 41-52.