



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

Joanna Pecyna¹, Alicja Wójcik¹, Anna Kraus¹

¹Dział Refundacji, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Warszawa, sierpień 2019

Spis treści

1. Abstrakt.....	3
2. Specyfika leków stosowanych w terapii chorób rzadkich	4
2.1. Definicja.....	4
2.2. Status leku sierocego.....	4
2.3. Dopuszczenie do obrotu	5
3. Leki sieroce w polskim systemie refundacyjnym.....	6
4. Wyzwania stojące przed oceną leków sierocych.....	9
5. Ocena leków stosowanych w terapii chorób rzadkich przez AOTMiT w latach 2012-2019..	11
5.1. Metodyka	11
5.2. Wyniki	11
5.3. Statystyki wydanych decyzji.....	13
6. Analiza argumentów Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji	16
7. Rozwiązania dotyczące oceny leków sierocych oraz skutkujące zwiększeniem dostępu do leczenia chorób rzadkich, stosowane w wybranych krajach	17
8. Podsumowanie	19
9. Bibliografia	20

1. Abstrakt

Zapewnienie odpowiedniej terapii pacjentom z chorobami rzadkimi stanowi wyzwanie dla wszystkich systemów ochrony zdrowia. Wzrost liczby rejestracji leków stosowanych w chorobach rzadkich wskazuje na rosnące zainteresowanie przemysłu tym obszarem, jednak ze względu na wysoki koszt tych terapii, zapewnienie ich rzeczywistej dostępności dla pacjentów stanowi wyzwanie dla płatników publicznych.

Leki sieroce w polskim systemie refundacyjnym podlegają tym samym regulacjom prawnym co leki stosowane w terapii chorób powszechnie występujących i stawiane są im te same wymagania odnośnie analiz składanych z wnioskiem refundacyjnym. Analiza decyzji Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydanych od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r. dla zleceń Ministra Zdrowia dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich wskazuje, że w przypadku co trzeciego zlecenia zasadność refundacji opiniowana była negatywnie, natomiast w przypadku co piątego zlecenia, zasadność refundacji zaopiniowana była pozytywnie warunkowo. Jednym z często pojawiających się argumentów decyzji negatywnych i warunkowych był brak efektywności kosztowej oraz duże obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku refundacji leku. Ponadto, w opiniach Rady jak i Prezesa Agencji wskazywano na niską jakość dostępnych dowodów, brak jednoznacznych korzyści w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych oraz możliwość niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

Wypracowane dotychczas zasady oceny technologii medycznych krytykowane są jako nieprzystające do specyficznego charakteru leków sierocych, dlatego też w niektórych krajach obserwuje się implementację rozwiązań nastawionych na holistyczną ocenę wartości dodanej tej grupy leków. Jednym z nich jest analiza wielokryterialna, umożliwiająca uwzględnienie szerokiego spektrum aspektów związanych z ocenianą technologią, takich jak dotkliwość stanu chorobowego, istnienie alternatyw terapeutycznych, wpływ na jakość życia chorego, wygoda podania czy złożoność procesu produkcji. Inne funkcjonujące w niektórych krajach rozwiązania systemowe, które zwiększają dostęp pacjentów do tej grupy leków to: wydzielenie odrębnego budżetu dedykowanego refundacji leków sierocych, wspieranie niekomercyjnych badań klinicznych, refundacja warunkowa i zbieranie rzeczywistych danych o skuteczności leczenia, tworzenie komitetów oceniających leki sieroce, złożonych ze specjalistów w danej dziedzinie, jako dodatkowego ogniwa w procesie HTA.

słowa kluczowe: choroby rzadkie, HTA, leki sieroce, refundacja

Abstract

Ensuring appropriate therapy for patients with orphan diseases poses a challenge for all healthcare systems. An increase in the number of registered orphan medicines indicates the industry's growing interest in this area. Despite this fact, high cost of these treatments challenges the public payer's ability to ensure real access to these therapies for patients.

Orphan drugs in the Polish reimbursement system are subject to the same legal regulations and requirements for analysis submitted with a reimbursement application as drugs used in the treatment of common diseases. An analysis of the decisions of the Transparency Council and the President of the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System issued from January 2012 to the end of March 2019 for medicines used in rare diseases indicates that the legitimacy of reimbursement of every third medicine was assessed negatively, while the recommendation for the legitimacy of reimbursement of every fifth medicine was conditionally positive. One of the most frequently appearing arguments of negative and conditional decisions was the lack of cost-effectiveness and a heavy burden on the public payer's budget. In addition, the opinions of the Council and the President pointed to the low quality of available evidence, the lack of clear benefits in terms of clinically significant endpoints and the possibility of underestimating the size of target population.

The principles of health technology assessment developed so far are being criticized as incompatible with the specific nature of orphan drugs, which is why in some countries, solutions aimed at a more holistic assessment of the added value of this group of drugs are being implemented. One of them is Multi-Criteria Decision Analysis, which enables covering a wide spectrum of aspects related to the technology in question, such as severity of the disease, the existence of therapeutic alternatives, impact on patient's quality of life, convenience of drug's administration or the complexity of the manufacturing process. Other more systemic solutions improving patients' access to orphan medicines observed in other countries consists of creating a separate budget dedicated to the reimbursement of these medicines, supporting non-commercial clinical trials, conditional reimbursement supported by collecting Real World Data, creating committees for the assessment of orphan drugs composed of specialists in a given field.

key words: rare diseases, HTA, orphan medicines, reimbursement

2. Specyfika leków stosowanych w terapii chorób rzadkich

2.1. Definicja

Zgodnie z art. 68 Konstytucji Rzeczypospolitej *każdy ma prawo do ochrony zdrowia. Obywatelom, niezależnie od ich sytuacji materialnej, władze publiczne zapewniają równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych.* (1) Do świadczeń opieki zdrowotnej zalicza się według art. 5 ustawy o świadczeniach m.in. leki. (2)

Leki sieroce (ang. *orphan drugs*) są grupą leków stosowanych w terapii chorób rzadkich. Definicja choroby rzadkiej różni się między regionami świata. (3) W Unii Europejskiej za chorobę rzadką uznaje się chorobę dotykającą mniej niż 5 osób na 10 000. Szacuje się, że 5 000–8 000 różnych chorób rzadkich dotyczy 6-8% populacji Unii Europejskiej (UE), co przekłada się na ok. 27-36 milionów osób. (4) Spotyka się także określenie „choroba ultraradka” odnoszące się do choroby występującej jeszcze rzadziej, tj. 1 przypadek na 50 000 osób. (5)

Choroby rzadkie mają poważny, często przewlekły i postępujący charakter. Do chorób rzadkich zalicza się większość chorób genetycznych. Ponad połowa chorób objawia się dopiero w życiu dorosłym, niemniej jednak wiele chorób rzadkich objawia się zaraz po urodzeniu lub w dzieciństwie i często prowadzi do niepełnosprawności lub przedwczesnej śmierci. (6)

Relatywnie mała liczba pacjentów cierpiących na chorobę rzadką, a co z tym związane mały rynek zbytu zniechęca inwestorów sektora farmaceutycznego do inwestowania w badania na normalnych zasadach rynkowych ze względu na ryzyko niezamortyzowania kosztów poniesionych na badania naukowe, badania kliniczne i produkcję. Aby pacjenci cierpiący na choroby rzadkie nie byli odsunięci od postępu w medycynie, a tym samym od możliwości potencjalnego leczenia, podejmowane są działania mające na celu zachęcenie do prowadzenia prac nad lekami sierocymi i ułatwienie wprowadzenia ich na rynek. W 1999 r. poprzez przyjęcie przez Komisję Europejską wspólnotowego programu działania w dziedzinie chorób rzadkich, lekom sierocym został nadany szczególny status formalno-prawny, tj. status leku sierocego. Wcześniej działania mające na celu dostarczenie bodźców dla sektora farmaceutycznego w zakresie leczenia chorób rzadkich poczyniły Stany Zjednoczone przyjmując w 1983 r. Akt o Lekach Sierocych (ang. *Orphan Drug Act*), do którego przystąpiły Japonia (1993 r.) i Australia (1997 r.). (6)

2.2. Status leku sierocego

W Europie status leku sierocego nadawany jest przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i zatwierdzany przez Komisję Europejską przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. (7). Zgodnie z art. 3 Rozporządzenia 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, aby produkt leczniczy mógł uzyskać status leku sierocego niezbędne jest spełnienie wymienionych poniżej kryteriów. Należy wykazać, że: *produkt ten jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego chroniczny ubytek zdrowia, występującego u nie więcej niż pięciu na 10 tysięcy osób we Wspólnocie w chwili gdy przedkładany jest wniosek, lub (...) że bez odpowiednich zachęt nie wydaje się możliwe, aby wprowadzanie na rynek produktu leczniczego we Wspólnocie wygenerowało wystarczający zwrot niezbędnych inwestycji; oraz że nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu chorobowego, oficjalnie dopuszczona na terytorium Wspólnoty, lub też, jeśli taka metoda istnieje, to produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy.* (8) Zapisy rozporządzenia wskazują, że produkt leczniczy może być uznany za sierocy tylko w zakresie stosowania w chorobie rzadkiej. Kryteria przyznania statusu leku sierocego (inaczej desygnacji produktu sierocego) dotyczą częstości występowania schorzenia w populacji, nieopłacalności wprowadzenia na rynek leku na standardowych warunkach, braku alternatywnej terapii dla pacjentów cierpiących na daną chorobę rzadką, a także możliwość uzyskania przez tych pacjentów znaczących korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Wniosek o przyznanie statusu leku sierocego może być złożony przez osobę prawną lub fizyczną, prowadzącą działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty, zwaną w Rozporządzeniu 141/2000 sponsorem. Wniosek składany jest do Europejskiej Agencji Leków na dowolnym etapie opracowania produktu leczniczego, zanim złożony zostanie wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W momencie składania wniosku o przyznanie statusu leku sierocego nie jest wymagane przedłożenie pełnych danych klinicznych potwierdzających znaczącą korzyść ze stosowania produktu leczniczego. Wystarczającym jest uzasadnienie oparte na wynikach badań obserwacyjnych porównanych z doniesieniami literaturowymi lub oparte na wynikach porównania pośredniego wykazujące, że stosowanie danego produktu leczniczego niesie ze sobą taką korzyść. (8)

Oznaczony statusem leku sierocego produkt leczniczy zostaje wpisany do Rejestru sierocych produktów leczniczych. Osoba prawna lub fizyczna, prowadząca działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty, której produkt leczniczy uzyskał status leku sierocego *przedkłada Europejskiej Agencji Leków sprawozdanie o stanie opracowania oznaczonego produktu leczniczego w każdym roku, w którym nadany status dotyczy produktu leczniczego.* (8)

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

Nadanie statusu leku sierociego związane jest z ustalonymi przywilejami. Jednym z nich jest możliwość zwrócenia się do EMA z prośbą o doradztwo w zakresie przeprowadzenia różnorodnych testów i prób niezbędnych do wykazania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego przed przedłożeniem wniosku o dopuszczenie do obrotu. Produkt leczniczy po dopuszczeniu do obrotu posiada wyłączność rynkową na okres 10 lat. Okres ten może zostać skrócony do 6 lat w przypadku, gdy pod koniec 5-tego roku zostanie wykazane, że produkt leczniczy nie spełnia warunków wymienionych w art. 3 Rozporządzenia 141/2000, tj. wspomnianych już kryteriów wymaganych do nadania statusu leku sierociego. Należy jednak mieć na uwadze, że wyłączność rynkowa przyznana dla danego sierociego produktu leczniczego nie uniemożliwia *wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, który byłby bezpieczniejszy, skuteczniejszy lub pod innym względem przewyższał klinicznie ten pierwszy*. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego dla tego samego wskazania terapeutycznego może nastąpić także w sytuacji, *gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla oryginalnego sierociego produktu leczniczego nie jest w stanie dostarczać wystarczających ilości produktu leczniczego*. Ponadto *posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla oryginalnego sierociego produktu leczniczego może udzielić odpowiedniej zgody drugiemu podmiotowi*. We wspomnianym rozporządzeniu mowa jest także o ulgach w opłatach rejestracyjnych oraz uproszczonej procedurze rejestracyjnej. (8) Dla porównania amerykański akt prawny The Orphan Drugs Act z 1983 r. gwarantuje m. in. 7-letnią wyłączność rynkową oraz możliwość odliczenia od podatku 50% kosztów poniesionych na badania kliniczne przez producenta leku sierociego. (9)

Produkt leczniczy może zostać wypisany z Rejestru sierocych produktów leczniczych w przypadku, gdy przed dopuszczeniem do obrotu nie będzie on spełniał kryteriów wymaganych do nadania statusu leku sierociego lub gdy upłynie okres wyłączności rynkowej lub na wniosek sponsora. (8)

2.3. Dopuszczenie do obrotu

Zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. sieroce produkty lecznicze podlegają obowiązkowej procedurze scentralizowanej, co oznacza dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską po ocenie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) należącego do EMA. (10) W przypadku pozytywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikających ze stosowania w chorobie rzadkiej ocenianego produktu leczniczego produkt zostaje dopuszczony do obrotu i może być stosowany w krajach UE. Ze względu na możliwość wydania decyzji przy ograniczonych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego, leki sieroce są dopuszczane do obrotu na zasadzie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. *conditional approval*) lub dopuszczenia do obrotu przyznawanego w wyjątkowych okolicznościach (ang. *approval under exceptional circumstances*). (11)

Warunkowe dopuszczenie do obrotu oznacza, że dostarczone dane są mniej wyczerpujące niż wymagane przy standardowej procedurze dopuszczenia do obrotu, nie mniej wskazują na wyższe potencjalne korzyści niż potencjalne straty wynikające ze stosowania produktu leczniczego. Ponadto, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do dostarczenia uzupełniających danych klinicznych w przyszłości, w ramach czasowych wynegocjowanych z EMA. Po dostarczeniu brakujących danych powinno być możliwe zastąpienie warunkowego pozwolenia pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Warunkowe dopuszczenie do obrotu wskazuje agencjom HTA oraz organom podejmującym decyzje refundacyjne w krajach UE, że w przyszłości będą dostępne bardziej wyczerpujące dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku. (11)

Dopuszczenie do obrotu przyznawane w wyjątkowych okolicznościach dotyczy sytuacji, gdy ubiegający się o pozwolenie nie jest w stanie (i prawdopodobnie nigdy nie będzie w stanie) dostarczyć wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego. Ma to miejsce w przypadku, gdy dany stan chorobowy występuje rzadko i zebranie odpowiednich danych klinicznych jest niemożliwe lub nieetyczne. (11)

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

3. Leki sieroce w polskim systemie refundacyjnym

Po uzyskaniu rejestracji, która dla leków sierocych obligatoryjnie odbywa się na poziomie europejskim, w celu uzyskania refundacji, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zwraca się do odpowiednich instytucji regulujących refundację i podlega procedurze refundacyjnej właściwej dla danego kraju członkowskiego.

Obowiązującym w Polsce aktem prawnym określającym zasady refundacji leków jest Ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej Ustawą o refundacji).

Leki sieroce mogą być objęte w Polsce refundacją przede wszystkim w ramach następujących trybów:

- refundacja na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lub innego podmiotu¹ przewidzianego w Ustawie o refundacji (art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji)
- refundacja we wskazaniach pozarejestacyjnych (art. 40 ust. 1 Ustawy o refundacji)
- refundacja w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych)

Refundacja na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lub innego podmiotu przewidzianego w Ustawie o refundacji

W celu objęcia refundacją produktu leczniczego wnioskodawca (tj. np. podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego) składa do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Jeżeli wniosek dotyczy leku niemającego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, wnioskodawca dołącza do wniosku analizę kliniczną, analizę ekonomiczną, analizę wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, a w przypadku wykazania wzrostu kosztów refundacji także analizę racjonalizacyjną. Analizy te powinny spełniać wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego. (28) Wniosek wraz z dołączonymi analizami jest przekazywany przez ministra właściwego do spraw zdrowia Prezesowi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zwanej dalej Agencją, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji (AWA); stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. (12)

Wymagania minimalne jakie muszą spełnić przedłożone wraz z wnioskiem analizy, określone ww. rozporządzeniem, nie różnią się w przypadku leków stosowanych w terapii chorób rzadkich i powszechnie występujących. Natomiast wydane przez AOTMiT w sierpniu 2016 r. wytyczne oceny technologii medycznych odnoszą się dodatkowo do oceny klinicznej i ekonomicznej leków sierocych. (13) W odniesieniu do analizy klinicznej, wytyczne wskazują, iż *w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne*. (14) Natomiast w odniesieniu do analizy ekonomicznej, w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultraradkim lub rzadkim, wytyczne zalecają dołączenie do analizy ekonomicznej uzasadnienia ceny (w przypadku gdy kryterium choroby ultraradkiej lub rzadkiej spełnia łączna populacja kwalifikująca się do danej technologii medycznej, z uwzględnieniem wszystkich zarejestrowanych wskazań). (14)

Wspomniane powyżej uzasadnienie ceny składać się powinno z następujących elementów:

- oceny niepewności oszacowań skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania oraz niepewności oszacowań profilu bezpieczeństwa leku,
- oceny liczebności populacji docelowej,
- oceny niepewności oszacowań najważniejszych danych wejściowych oraz prezentowanych wyników analizy kosztów i analizy finansowej,
- oceny stopnia innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna i technologiczna),
- propozycji ceny leku oraz informacji o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach,
- oceny kosztu terapii jednostkowej,

¹ Zgodnie z Ustawą o refundacji, wnioskodawcą może być podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, a także podmiot działający na rynku spożywczym;

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

- przedstawienia aktywności biznesowej i aktywności w zakresie prac badawczo-rozwojowych (ang. *research and development*, R&D) producenta w Polsce, UE i krajach EFTA,
- przedstawienia (możliwych do wykazania) kosztów R&D oraz kosztów produkcji,
- planowanych kosztów marketingu w przypadku uzyskania refundacji,
- propozycji porozumień podziału ryzyka. (14)

Po zakończeniu prac nad analizą weryfikacyjną Agencji oraz jej publikacji w Biuletynie Informacji Publicznej wydawane jest stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT. Zgodnie z art. 35 ust 6. pkt 3 ustawy o refundacji leków uzasadnienie rekomendacji Prezesa AOTMiT zawiera: wskazanie dowodów naukowych, na podstawie których została wydana rekomendacja, wskazanie technologii alternatywnej oraz jej efektywności i bezpieczeństwa; omówienie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców; wskazanie i omówienie rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych; wskazanie wartości progowej ceny zbytu netto, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. (12)

Refundacja we wskazaniach pozarejestrycyjnych (*off-label*)

W przypadku gdy jest to niezbędne dla ratowania zdrowia i życia, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości oraz konsultanta krajowego w odpowiedniej dziedzinie medycyny, Minister Zdrowia może wydać decyzję o refundowaniu leków we wskazaniach odmiennych niż zarejestrowane, tzw. *off-label* (art. 40 Ustawy o refundacji). Minister Zdrowia przy podejmowaniu decyzji bierze pod uwagę następujące kryteria:

- skuteczność kliniczną i praktyczną,
- bezpieczeństwo stosowania,
- relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienie alternatywnej technologii medycznej,
- wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość,
- stosunek kosztów do uzyskanych efektów. (12)

Ratunkowy dostęp do technologii lekowych (RDTL)

W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u chorego leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania jego życia lub zdrowia, a zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne, Minister Zdrowia może wyrazić zgodę na refundację niezbędnego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (art. 47d Ustawy o świadczeniach). Zgoda ta wydawana jest na trzy miesiące lub trzy cykle terapii, a w przypadku potwierdzenia skuteczności leczenia świadczeniobiorcy przez lekarza specjalistę może ona zostać wydana ponownie. W przypadku gdy koszt wnioskowanej terapii obejmującej trzy miesiące lub trzy cykle przekracza jedną czwartą średniej wartości PKB per capita i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu, zasadność finansowania tej technologii podlega ocenie Agencji. Opinia Agencji zasięgana jest także w sytuacji, gdy wspomniany koszt nie przekracza 25% średniej wartości PKB na jednego mieszkańca i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda dotycząca finansowania terapii u innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu. Na podstawie przygotowanego przez analityków Agencji raportu, oceniającego zasadność finansowania ze środków publicznych danej technologii medycznej, wydawana jest opinia Rady Przejrzystości oraz opinia Agencji.

Zgodnie z ustawą, opinia Agencji powinna uwzględniać następujące kryteria:

- istotność stanu klinicznego,
- skuteczność kliniczną i praktyczną,
- bezpieczeństwo stosowania,
- relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- konkurencyjność cenową,
- wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

- istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. (2)

Należy zwrócić uwagę, że w odróżnieniu od omówionych wcześniej trybów umożliwiających refundację leku, wśród kryteriów branych pod uwagę przy ocenie zasadności finansowania technologii lekowych w ramach RDTL Ustawa o świadczeniach nie wymienia kryteriów dotyczących stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wysokości progu opłacalności.

Opisane w niniejszym rozdziale ścieżki prawne umożliwiające refundację technologii lekowych nie wyczerpują wszystkich możliwości ubiegania się o refundację leku przewidzianych polskim prawem, nie mniej jednak dotychczasowe postępowanie Agencji związane z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich odbywało się na drodze ww. trzech trybów.

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

4. Wyzwania stojące przed oceną leków sierocych

Analiza badań klinicznych, które posłużyły Europejskiej Agencji Leków do zarejestrowania leków sierocych przeprowadzona w 2018 r. wykazała, że 1/3 analizowanych badań nie miała ramienia kontrolnego oraz randomizacji, połowa badań nie była zaślepiona, a w 75% z nich zastosowano surogatowe punkty końcowe. (15)

Generowanie kompleksowych, wiarygodnych danych pochodzących z badań klinicznych w przypadku chorób rzadkich jest dużym wyzwaniem, co prowadzi do tego, że decyzje o rejestrowaniu leków sierocych są często oparte na słabych dowodach naukowych.

Ograniczenia widoczne na etapie rejestracji leków sierocych przekładają się na ich utrudnioną ocenę przez agencje HTA, które wspierając decydenta w podejmowaniu decyzji refundacyjnych muszą przeanalizować różne aspekty związane ze stosowaniem nowej technologii.

Niedobór kluczowych informacji o problemie zdrowotnym

Ze względu na niewielkie rozpowszechnienie chorób rzadkich, ich etiologia, patogenezę, obraz kliniczny oraz naturalny przebieg są często mało poznane, co może utrudniać wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na przebieg choroby. Dodatkowo, punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych często są bardzo specyficzne dla danej jednostki chorobowej, więc interpretacja wyników może być problematyczna w świetle niewielkiej liczby doniesień naukowych.

Trudności w oszacowaniu liczby pacjentów dotkniętych chorobą

Również dane epidemiologiczne w zależności od źródła często nie są spójne lub dotyczą innych populacji niż polska. Próba oszacowania rozpowszechnienia choroby rzadkiej w Polsce na podstawie zagranicznych danych istotnie ogranicza wiarygodność analiz wpływu na budżet, co przekłada się na wzrost niepewności po stronie płatnika publicznego odnośnie rzeczywistej skali ewentualnych wydatków związanych z refundacją leku sierociego.

Ograniczenia metodologiczne badań klinicznych i ich konsekwencje

Biorąc pod uwagę niewielkie rozpowszechnienie chorób rzadkich, przeprowadzenie badań klinicznych, w których wielkość próby będzie wystarczająca do wykazania istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami jest utrudnione. Niewielka liczebność populacji w badaniu wiąże się również z istotnym ryzykiem błędów systematycznych (ang. *bias*) zniekształcających wyniki badania i podważających jego rzetelność. Wyzwanie stanowi często już sama prawidłowa rekrutacja pacjentów do badania. Ze względu na duże zróżnicowanie obrazu chorobowego u pacjentów z chorobami rzadkimi jest duże ryzyko uzyskania niejednorodnych charakterystyk wyjściowych populacji w porównywanych ramionach w badaniu.

W odpowiedzi na wyzwania związane z prawidłowym zaprojektowaniem badań prowadzonych z udziałem niewielkich populacji, pojawiają się pomysły nowych rozwiązań takich jak wirtualne ramiona kontrolne czy historyczna grupa kontrolna. W przypadku leków, dla których już początkowe wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność terapii minimalizacja ekspozycji pacjentów na placebo zdaje się być rozwiązaniem korzystnym z etycznego punktu widzenia. Należy jednak mieć na uwadze, że wiarygodność wyników badań uwzględniających powyższe rozwiązania może być ograniczona.

Istotne trudności rodzi także przeprowadzenie metaanalizy wyników pojedynczych badań prowadzonych w populacji pacjentów z chorobami rzadkimi, ze względu na często znaczną heterogeniczność charakterystyki pacjentów, różne zdefiniowane punkty końcowe, różnice zastosowanych interwencji, różne komparatory, lub w przypadku braku aktywnego komparatora, co jest szczególnie częste w przypadku chorób rzadkich – różne zdefiniowane leczenie wspomagające.

Należy również wskazać, że ograniczenia badań klinicznych istotnie wpływają na wiarygodność modeli ekonomicznych uwzględniających ich wyniki. Wnioskowanie o efektywności kosztowej leku na podstawie wyników modelu ekonomicznego, w którym ekstrapolowano dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem niewielkiej populacji i w krótkim okresie obserwacji, obarczone jest dużą niepewnością.

Ograniczony dostęp do wytycznych klinicznych lub ich niska jakość

Wyżej wymienione ograniczenia metodologiczne badań klinicznych stanowią istotną barierę do tworzenia rzetelnych wytycznych praktyki klinicznej opartych na dowodach naukowych. Heterogenne dowody naukowe utrudniają ich ocenę wartościującą oraz syntezę, a co za tym idzie stworzenie na ich podstawie rekomendacji i ich wdrożenie do codziennej praktyki klinicznej. (16)

Utrudniony dostęp do ekspertów klinicznych

Ze względu na niską częstość występowania chorób rzadkich dostęp do lekarzy specjalizujących się w ich leczeniu może być ograniczony. Ma to krytyczne znaczenie nie tylko dla pacjentów, ale także dla procesu oceny technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich, ze względu na trudność w uzyskaniu informacji od ekspertów w zakresie danego problemu zdrowotnego i aktualnej praktyki klinicznej. Dodatkowo, w przypadku gdy lekarzy wyspecjalizowanych

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

w leczeniu danej choroby jest niewielu, często biorą oni udział w badaniach klinicznych leków sierocych, tym samym opieranie się na ich rekomendacjach w procesie oceny zasadności refundacji danego leku sierociego może budzić kontrowersje, ze względu na konflikt interesów.

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

5. Ocena leków stosowanych w terapii chorób rzadkich przez AOTMiT w latach 2012-2019

5.1. Metodyka

Na podstawie publikacji *Orphanet Report Series* ze stycznia 2019 r. przygotowano zestawienie produktów leczniczych dedykowanych pacjentom z chorobami rzadkimi w Europie. (17) Uwzględniono produkty lecznicze dostępne w Europie z europejskim statusem leku sierocego i europejskim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu oraz produkty lecznicze przeznaczone do stosowania w chorobach rzadkich z europejskim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu bez oznaczenia sierocego w Europie. Następnie przeanalizowano wszystkie zlecenia Ministra Zdrowia (MZ), które wpłynęły do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji od stycznia 2012 r. pod kątem leków stosowanych w chorobach rzadkich zebranych w wyżej wymienionym zestawieniu. Przeanalizowano wnioskowane wskazania refundacyjne dla zebranych produktów leczniczych pod kątem zgodności z wymienionymi w raporcie *Orphanet* wskazaniami terapeutycznymi. W dalszej analizie uwzględniono produkty lecznicze, dla których publikacja na stronie BIP Agencji rekomendacji Prezesa Agencji odbyła się nie później niż 31 marca 2019 r.

W przypadku zleceń dotyczących objęcia refundacją poszczególnych opakowań tego samego produktu leczniczego w ramach wniosku dotyczącego tej samej jednostki chorobowej, które zakończyły się wydaniem wspólnego stanowiska Rady Przejrzystości (RP) i Rekomendacji Prezesa, w ramach obliczeń przyjmowano, że stanowią one jedno zlecenie².

Zlecenia MZ dla wszystkich leków ocenianych w Agencji w chorobach rzadkich przeanalizowano pod kątem:

- daty wpłynięcia zlecenia do Agencji,
- podstawy prawnej zlecenia,
- wnioskowanego sposobu refundacji (program lekowy/refundacja apteczna, chemioterapia),
- decyzji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji.

Stanowiska/opinie Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości i opinie Agencji/rekomendacje Prezesa Agencji podzielono na: pozytywne, negatywne, pozytywne warunkowe (jedynie w przypadku, gdy padało stwierdzenie „pod warunkiem”) oraz negatywne z sugestią pozytywnych (w przypadku decyzji negatywnej, gdy wskazano na możliwość refundacji po spełnieniu wskazanych zaleceń – brak stwierdzenia „pod warunkiem”). Z analizy rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji wykluczono zlecenia MZ zleczone na podstawie: art. 31 e Ustawy o świadczeniach, art. 33 ust. 2 Ustawy refundacyjnej i art. 31 n ust. 5., ze względu na specyficzny charakter tych zleceń (odnoszą się one do zadań Agencji obejmujących wydawanie opinii w sprawie usunięcia świadczenia z katalogu świadczeń gwarantowanych, uchylenia decyzji o objęciu refundacją oraz innych zadań zleconych Agencji przez Ministra Zdrowia). Ponadto, w przypadku losowo wybranych leków przeanalizowano główne argumenty Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji dotyczące wydanych decyzji.

5.2. Wyniki

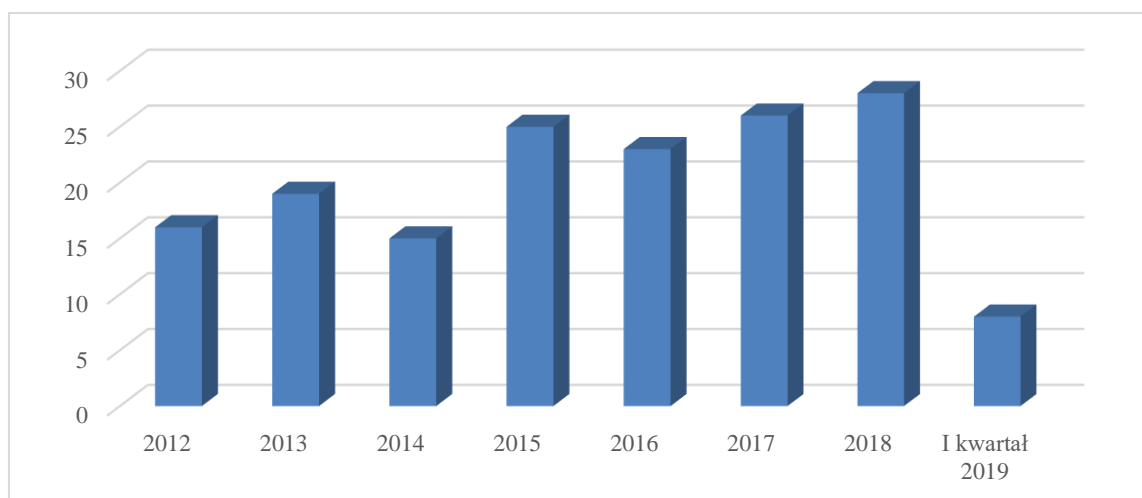
Statystyki wpływających zleceń MZ

Zgodnie z publikacją *Orphanet Report Series* zarejestrowanych do stycznia 2019 r. produktów leczniczych zawierających status leku sierocego oraz dopuszczenie do obrotu w Europie było 113, natomiast produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania w chorobach rzadkich z europejskim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu bez oznaczenia sierocego w Europie było 210. Przy czym należy podkreślić, że są produkty lecznicze uwzględnione w obu wykazach jednocześnie.

W okresie od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r. do Agencji wpłynęło ogółem 160 zleceń od Ministra Zdrowia, które dotyczyły oceny produktów leczniczych ze statusem leku sierocego w analizowanym wskazaniu lub produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania w ocenianych chorobach rzadkich, z europejskim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu bez oznaczenia sierocego w Europie. W powyższym okresie zleceń dotyczących produktów leczniczych ze statusem leku sierocego było 86, a dotyczących produktów leczniczych bez statusu leku sierocego w ocenianym wskazaniu było 74. Liczba zleceń w poszczególnych latach wahała się od 15 w 2014 r. do 28 w 2018 r. (średnio 22 zlecenia rocznie). W pierwszym kwartale roku 2019 do Agencji wpłynęło osiem zleceń dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

² tj. zlecenia 049/2017, 050/2017 i 051/2017 dla leku Cabometyx oraz zlecenia 141-144/2016 dla leku Diacomit

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.



Rysunek 1. Liczba zleceń MZ dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich z podziałem na lata (Źródło: opracowanie własne)

W analizowanym okresie najczęściej zleceń (70%) dotyczyło wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, a zadaniem Agencji było przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji (podstawa prawna art. 35 ust. 1 ust. ref.). Powyższych zleceń do Agencji wpływało średnio 14 rocznie, przy czym najczęściej odnotowano w 2015 r. (18 zleceń). Najwięcej wniosków (86%) dotyczyło objęcia refundacją leku w ramach programu lekowego.

Drugim w kolejności pod względem częstości (14%) przedmiotem zleceń wpływających do Agencji dla leków stosowanych w chorobach rzadkich było sporządzenie opinii w sprawie zasadności finansowania leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (podstawa prawna art. 47 f ust. 1 ust. o św.). Powyższe zlecenia ze względu na zmiany legislacyjne w Polsce tj. Ustawę z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw, która wprowadziła do ustawy Rozdział 3a „Ratunkowy dostęp do technologii lekowych”, zaczęły wpływać do Agencji po dniu 23 lipca 2017 r., od kiedy zaczęła obowiązywać rzeczona zmiana. Roczna liczba zleceń rosła w dwóch kolejnych latach i biorąc pod uwagę dane za pierwszy kwartał 2019 r. jest bardzo możliwe, że w 2019 r. liczba zleceń przekroczy wartości odnotowane w latach poprzednich. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1. Podział zleceń MZ dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w zależności od podstawy prawnej zlecenia (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Wyjaśnienie podstawy prawnej	Liczba zleceń	Udział
art. 31 e ust o św.	usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego	1	1%
art. 31 n ust. 5 ust. o św.	realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia	9	6%
art. 33 ust. 2 ust. ref.	przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiocie zasadności uchylenia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego	1	1%
art. 35 ust. 1 ust. ref.	przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji	112	70%
art. 40 ust. 1 ust. ref.	przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji MZ o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	14	9%
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych leku w danym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	23	14%
SUMA		160	100%

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

Tabela 2. Liczba najczęstszych zleceń MZ dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich z podziałem na lata (źródło: opracowanie własne)

Rok	Liczba zleceń MZ	
	art. 35 ust. 1 ust. ref.	art. 47 f ust. 1 ust. o św.
2012	15	-
2013	17	-
2014	12	-
2015	18	-
2016	16	-
2017	15	7
2018	16	11
2019	3	5
SUMA	112	23

Analiza zebranych danych pod względem poszczególnych produktów leczniczych wykazała, że w okresie od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r. zlecenia Ministra Zdrowia dotyczyły łącznie 100 produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich, w tym 50 produktów z europejskim statusem leku sierociego w analizowanym wskazaniu i 53 produktów stosowanych w chorobach rzadkich bez statusu sierociego w Europie. Jednakże trzy produkty lecznicze Carbaglu (kwas kargluminowy), Revlimid (lenalidomid) oraz Torisel (temsirolimus) znajdowały się jednocześnie w obu grupach.

Lekiem najczęściej ocenianym w chorobach rzadkich była Imbruvica (ibrutinib) i stanowiła ona przedmiot oceny Agencji sześciokrotnie. Następnymi w kolejności były: Spinraza (nusinersen), Signifor (pasyreotyd), Iclusig (ponatynib), Trisenox (tritlenek diarsenu), które stanowiły przedmiot oceny Agencji w chorobie rzadkiej czterokrotnie.

5.3. Statystyki wydanych decyzji

Decyzje Rady Przejrzystości

Od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r., Rada Przejrzystości wydała decyzje dla 149 zleceń Ministra Zdrowia dotyczących objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach rzadkich, z czego 70 było pozytywnych, 25 pozytywnych warunkowych, 48 negatywnych, 3 negatywnych z sugestią refundacji (dla 3 zleceń nie opublikowano decyzji w Biuletynie Informacji Publicznej). Analizując poszczególne typy zleceń, najwięcej decyzji pozytywnych (93%) było wydanych dla zleceń na podstawie art. 40 ust. 1 ust. ref. (wnioski o refundację we wskazaniach odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego). Natomiast najmniej decyzji pozytywnych było wydanych dla zleceń na podstawie art. 35 ust. 1 ust. ref. (39%; wniosek o objęcie refundacją złożony przez wnioskodawcę tj. np.: podmiot odpowiedzialny, przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 3. Liczba i rodzaj decyzji wydanych przez Radę Przejrzystości w sprawie refundacji produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich w zależności od typu zlecenia MZ (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Liczba zleceń	Decyzje pozytywne	Decyzje pozytywne warunkowe	Decyzje negatywne	Decyzje negatywne z sugestią refundacji	Brak decyzji w BIP
art. 35 ust. 1 ust. ref.	112	43	22	41	3	3
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	23	14	3	6	0	0
art. 40 ust. 1 ust. ref.	14	13	0	1	0	0
Ogółem	149	70	25	48	3	3

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

Tabela 4. Udział poszczególnych decyzji wydanych przez Radę Przejrzystości w sprawie refundacji produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich w zależności od typu zlecenia MZ (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Decyzje pozytywne	Decyzje pozytywne warunkowe	Decyzje negatywne	Decyzje negatywne z sugestią refundacji	Suma
art. 35 ust. 1 ust. ref.	39%	20%	38%	3%	100%
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	61%	13%	26%	0%	100%
art. 40 ust. 1 ust. ref.	93%	0%	7%	0%	100%
Ogółem	48%	17%	33%	2%	100%

Rekomendacje pozytywne warunkowe stanowiły 20% decyzji RP dla zleceń na podstawie art. 35 ust. 1 ust. ref. oraz 13% dla zleceń na podstawie art. 47 f ust. 1 ust. o św. (refundacja w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, RDTL). Jako warunek refundacji w przypadku zleceń zgodnych z art. 35 ust. 1 ust. ref. RP wskazywała na konieczność:

- doprecyzowania wskazania refundacyjnego,
- wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zależnego od efektów,
- pogłębienia RSS (np.: wprowadzenia porozumienia cenowo-wolumenowego) lub obniżenia ceny/kosztów terapii,
- dostosowania RSS lub ceny leku tak, aby zapewnić efektywność kosztową,
- wprowadzenie innego sposobu refundacji leku (tj. refundacja w ramach istniejącego, a nie nowego programu lekowego).

Wśród proponowanych warunków zdecydowanie najczęściej pojawiała się propozycja pogłębienia RSS lub obniżenia ceny leku/kosztów terapii (w 14 z 22 warunkowych rekomendacji). Drugim w kolejności najczęstszym warunkiem wskazanym przez RP było wprowadzenie RSS/ceny leku zapewniającego efektywność kosztową (5 z 22 rekomendacji), a trzecim doprecyzowanie wskazania refundacyjnego zgodnie z propozycjami RP (4 z 22 rekomendacji).

W przypadku zleceń MZ dotyczących RDTL, warunkiem refundacji wskazanym w stanowiskach Rady było: doprecyzowanie wskazania refundacyjnego (trzykrotnie) oraz konieczność udokumentowanego braku skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu (tylko raz).

Decyzje Prezesa Agencji

Decyzje Prezesa Agencji analizowano wyłącznie dla zleceń MZ powierzonych Agencji zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref. i art. 47 f ust. 1 ust. o św., ze względu na fakt, iż w przypadku zleceń zgodnych z art. 40 ust. ref. wymagane jest wydanie wyłącznie opinii Rady Przejrzystości.

Od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r. Prezes Agencji wydał decyzję dla 135 zleceń Ministra Zdrowia dotyczących refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich, z czego 61 było pozytywnych, 26 pozytywnych warunkowych, a 46 negatywnych. Zdecydowanie częściej decyzje pozytywne były wydawane w przypadku leków, których refundacja miałaby się odbywać w ramach RDTL (87% decyzji pozytywnych). W przypadku leków ocenianych w Agencji zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref. rekomendacja Prezesa była pozytywna w przypadku 37% zleceń. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Liczba i rodzaj decyzji wydanych przez Prezesa Agencji w sprawie refundacji produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich w zależności od typu zlecenia MZ (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Liczba zleceń	Decyzje pozytywne	Decyzje pozytywne warunkowe	Decyzje negatywne	Brak decyzji w BIP
art. 35 ust. 1 ust. ref.	112	41	25	44	2
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	23	20	1	2	0
Ogółem	135	61	26	46	2

Tabela 6. Udział poszczególnych decyzji wydanych przez Prezesa Agencji w sprawie refundacji produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich w zależności od typu zlecenia MZ (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Decyzje pozytywne	Decyzje pozytywne warunkowe	Decyzje negatywne	Suma
art. 35 ust. 1 ust. ref.	37%	23%	40%	100%
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	87%	4%	9%	100%
Ogółem	46%	20%	35%	100%

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

Rekomendacje pozytywne warunkowe stanowiły 23% decyzji Prezesa Agencji dla zleceń przekazanych Agencji na podstawie art. 35 ust. 1 ust. ref. oraz 4% dla zleceń na podstawie art. 47 f ust. 1 ust. o św. Jako warunek refundacji w przypadku zleceń zgodnych z art. 35 ust. 1 ust. ref. Prezes Agencji wskazywał na konieczność:

- doprecyzowania wskazania refundacyjnego,
- obniżenia ceny leku/kosztów terapii,
- zaproponowania lub pogłębienia RSS,
- wprowadzenia RSS zależnego od efektów,
- dostosowania RSS lub ceny leku tak, aby zapewnić efektywność kosztową,
- wprowadzenia innego sposobu refundacji leku,
- utworzenia rejestru/nadzoru medycznego nad skutkami terapii.

Wśród proponowanych warunków zdecydowanie najczęściej pojawiała się propozycja zaproponowania lub pogłębienia RSS (w 14 z 25 warunkowych rekomendacjach). Drugim w kolejności najczęstszym warunkiem wskazanym przed Prezesa Agencji było obniżenia ceny leku/kosztów terapii (5 z 25 rekomendacji). Po 3 rekomendacje Prezesa wskazywały na konieczność: doprecyzowania wskazania refundacyjnego, wprowadzenia RSS zależnego od efektów i utworzenia rejestru/nadzoru medycznego nad skutkami terapii.

W przypadku zleceń MZ dotyczących RDTL, jedyna warunkowa rekomendacja Prezesa Agencji wskazywała na konieczność wystąpienia udokumentowanego braku skuteczności innych technologii medycznych wykorzystywanych w tym wskazaniu.

Zgodność decyzji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji

Spośród 134 zleceń, dla których wydana była decyzja zarówno RP jak i Prezesa Agencji dotycząca zasadności/niezasadności refundacji leku w chorobie rzadkiej, w przypadku 100 zleceń decyzje były zgodne (75%), w przypadku 17 decyzje były zbliżone (13%) i również w przypadku 17 decyzje były odmienne (13%). Większą spójność decyzji RP i Prezesa odnotowano w przypadku zleceń przekazanych Agencji na podstawie z art. 35 ust. 1 ust. ref. niż na podstawie art. 47 f ust. 1 ust. o św. (odpowiednio 77% vs 65%), natomiast większą niezgodność stwierdzono w przypadku zleceń na podstawie art. 47 f ust. 1 ust. o św. niż na podstawie art. 35 ust. 1 ust. ref. (odpowiednio 26% vs 10%). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Zgodność decyzji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji co do zasadności refundacji leków w chorobach rzadkich – liczba decyzji (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Decyzje zgodne (pozytywna/pozytywna lub negatywna/negatywna)	Decyzje zbliżone (pozytywna/warunkowo pozytywna lub negatywna z sugestią pozytywną/pozytywna warunkowa)	Decyzje odmienne (pozytywna/negatywna lub negatywna z sugestią pozytywną/negatywna)	Brak możliwości oceny	Suma zleceń
art. 35 ust. 1 ust. ref.	85	15	11	1	112
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	15	2	6	0	23
Suma decyzji	100	17	17	1	135

Tabela 8. Zgodność decyzji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji co do zasadności refundacji leków w chorobach rzadkich – udziały (źródło: opracowanie własne)

Podstawa prawna	Decyzje zgodne (pozytywna/pozytywna lub negatywna/negatywna)	Decyzje zbliżone (pozytywna/pozytywna warunkowa lub negatywna z sugestią pozytywną/pozytywna warunkowa)	Decyzje odmienne (pozytywna/negatywna lub negatywna z sugestią pozytywną/negatywna)	Suma
art. 35 ust. 1 ust. ref.	77%	14%	10%	100%
art. 47 f ust. 1 ust. o św.	65%	9%	26%	100%
Zlecenia łącznie	75%	13%	13%	100%

6. Analiza argumentów Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji

Losowo wybrane zlecenia MZ przeanalizowano pod kątem głównych argumentów Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji użytych w opiniach pozytywnych, negatywnych i warunkowych. Łącznie przeanalizowano 13 pozytywnych, 9 pozytywnych warunkowych i 12 negatywnych stanowisk Rady Przejrzystości oraz 15 pozytywnych, 6 pozytywnych warunkowych oraz 16 negatywnych rekomendacji Prezesa Agencji/opinii Agencji.

Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji w stanowiskach pozytywnych oraz pozytywnych warunkowych najczęściej wskazywali na:

- istotną statystycznie korzyść w zakresie: przeżycia całkowitego, całkowitej remisji, przeżycia bez progresji choroby lub przebiegu choroby, bądź porównywalną skuteczność z komparatorami;
- zadowalający profil bezpieczeństwa, lepszą tolerancję terapii od komparatora, bądź zbliżony profil bezpieczeństwa do komparatora;
- rekomendowanie przez wytyczne kliniczne;
- pozytywne opinie ekspertów krajowych;
- pozytywne rekomendacje zagranicznych agencji HTA i refundację w krajach Unii Europejskiej;
- niższy koszt stosowania od komparatora bądź porównywalny koszt.

Jednakże w rekomendacjach pozytywnych oraz pozytywnych warunkowych wskazywano również na niską lub średnią jakość dowodów, porównanie pośrednie z komparatorem bądź brak możliwości przeprowadzenia porównania z komparatorem, zastępcze punkty końcowe w badaniach, niepewność co do uzyskanych wyników w badaniach, ograniczenia analizy ekonomicznej, brak efektywności kosztowej leku, niepewność co do oszacowanej liczebności populacji oraz duże obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku refundacji leku.

Natomiast w stanowiskach negatywnych Rada Przejrzystości i Prezes Agencji najczęściej wskazywali na:

- dowody niskiej lub średniej jakości; dowody nie w pełni odnoszące się do wnioskowanej populacji;
- brak jednoznacznych korzyści w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (głównie przeżycia całkowitego); niewielka korzyść w porównaniu z komparatorem;
- brak oceny jakości życia w badaniach;
- liczne ciężkie działania niepożądane;
- brak wyraźnej przewagi korzyści z leczenia nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych;
- brak efektywności kosztowej terapii;
- możliwość niedoszacowania liczebności populacji docelowej;
- brak refundacji w krajach o zbliżonym PKB per capita do Polski.

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

7. Rozwiązania dotyczące oceny leków sierocych oraz skutkujące zwiększeniem dostępu do leczenia chorób rzadkich, stosowane w wybranych krajach

Ze względu na wysokie koszty leków sierocych, częsty brak adekwatnego komparatora oraz trudności w wykazaniu skuteczności leku w badaniach z udziałem niewielkiej grupy chorych, lekom sierocym trudno jest wykazać efektywność kosztową, co może być argumentem przeciwko wprowadzeniu ich do systemu refundacji i w konsekwencji utrudnić dostęp do terapii pacjentom. W związku z tym, rozważane są alternatywne podejścia do oceny ekonomicznej leków sierocych, odchodzące od silnego nacisku na wykazanie efektywności kosztowej względem progów opłacalności. Poniżej zaprezentowano niektóre rozwiązania dotyczące oceny leków sierocych, a także rozwiązania systemowe zwiększające dostęp do tej grupy leków, zaimplementowane w innych krajach.

Analiza wielokryterialna

Jednym z narzędzi, które często pojawia się w debacie o nowym podejściu do ewaluacji leków sierocych jest **analiza wielokryterialna** (ang. *Multi-Criteria Decision Analysis*, MCDA). Wprowadza ona ustrukturyzowane ramy dla porównania wielu kryteriów istotnych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym, a także umożliwia przedstawienie korzyści z różnych perspektyw jednocześnie (klinicyści, decydenci, społeczeństwo). Podnoszoną w literaturze zaletą takiego podejścia jest możliwość wskazania bardziej wielowymiarowych korzyści społeczno-ekonomicznych niż ma to miejsce w analizie efektywności kosztowej, która przedstawia jedynie inkrementalne wyniki zdrowotne i koszty. Dodatkowo, możliwość nadawania poszczególnym kryteriom różnych wag umożliwia indywidualizację podejścia do ocenianego leku w zależności od specyfiki konkretnej jednostki chorobowej.

Wśród najczęściej pojawiających się kryteriów wartych uwzględnienia w ocenie leku w chorobach rzadkich wskazuje się na:

- stopień rozpowszechnienia choroby,
- wpływ na jakość życia pacjenta,
- jakość dowodów naukowych,
- poziom niepewności dotyczący skuteczności leku,
- złożoność procesu produkcji,
- dotkliwość choroby,
- wygodę stosowania leku (drogę podania),
- bezpieczeństwo terapii,
- istnienie alternatywnych technologii w danym wskazaniu,
- stopień, w jakim terapia wpływa na chorobę,
- czy wskazanie sieroce jest jedynym zarejestrowanym wskazaniem danego leku. (18, 19)

Rozwiązanie to bywa stosowane przez NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) oraz SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) – agencje oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii i Szkocji – jako dodatkowe narzędzie wspierające proces oceny leku sierociego, przy jednoczesnej klasycznej analizie efektywności kosztowej.

Mniejsze wymagania odnośnie wyników badań klinicznych

W przypadku niektórych krajów, w analizach HTA akceptowany jest niższy poziom istotności statystycznej uzyskanych wyników (w Niemczech dopuszcza się istotność statystyczną na poziomie 0,1), ponadto istnieje również większa tolerancja do przedstawiania w analizach surogatowych punktów końcowych. Również w Szkocji dopuszczana jest niższa jakość dowodów odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii, choć wymagane może być przedstawienie dodatkowych danych z innych obszarów (np. dane odnośnie jakości życia chorych). (20)

Wydzielenie osobnego budżetu na refundację leków sierocych

Niektóre kraje, takie jak Szkocja, wydzieliły osobny budżet, który ma pokrywać koszt najbardziej innowacyjnych terapii stosowanych w chorobach rzadkich. Szkocki fundusz *Rare Conditions Medicines Fund* do 2014 r. pokrywał koszty leczenia indywidualnych pacjentów terapiami, które nie zostały rekomendowane przez SMC do rutynowego stosowania w danym wskazaniu. (21) Od 2015 r. jego rolę zastąpił fundusz *The New Medicines Fund*, który dysponował kwotą 80 mln funtów w latach 2015/2016 i służył do pokrycia kosztów chorób rzadkich oraz terapii stosowanych u schyłku życia (ang. *end-of-life*). (23)

Podobne rozwiązanie funkcjonuje w Australii, gdzie dla terapii, których koszt nie jest pokrywany w ramach *Pharmaceutical Benefits Scheme*, utworzono *Life Saving Drugs Program* umożliwiający całkowitą refundację terapii chorób rzadkich lub

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

zagrożających życiu. W ramach tego programu aktualnie refundowanych jest 16 terapii, a pacjent uzyskuje do nich dostęp poprzez wniosek złożony przez lekarza prowadzącego. (24)

Wspieranie prowadzenia badań niekomercyjnych

We Włoszech, prowadzenie badań niekomercyjnych w obszarze chorób rzadkich wspierane jest na poziomie narodowym poprzez utworzony przez AIFA (włoską agencję leków) fundusz, do którego firmy farmaceutyczne kontrybuują 5% wydatków ponoszonych na marketing.

Wspierająca rola komitetów ds. oceny technologii stosowanych w chorobach rzadkich

Niedawno wprowadzonym, dodatkowym etapem procesu refundacji leków sierocych nieonkologicznych w Irlandii, było stworzenie *Rare Diseases Technology Review Committee* (RD TRC). Komitet ten składa się głównie z klinicystów wyspecjalizowanych w leczeniu chorób rzadkich, farmaceutów, ekspertów w zakresie HTA, przedstawicieli pacjentów oraz przedstawicieli płatnika. Rolą stworzonego komitetu jest zwrócenie uwagi na aspekty, które mogłyby umknąć w klasycznym procesie oceny HTA, a są istotne w danej specyficznej jednostce chorobowej lub właściwe dla ocenianej technologii. Kluczowe jest zaangażowanie klinicystów oraz pacjentów, którzy swoją wiedzą i doświadczeniem wspierają proces wszechstronnej ewaluacji danej technologii. (25)

Podobne rozwiązanie funkcjonuje w Szkocji, gdzie od maja 2014 r., firmy farmaceutyczne mogą ubiegać się o powołanie *Patient and Clinician Engagement (PACE) group*. Celem tego rozwiązania jest zwiększenie głosu pacjentów oraz lekarzy w procesie ubiegania się o refundację dla terapii stosowanych w chorobach bardzo rzadkich oraz stosowanych u schyłku życia (ang. *end of life treatment*). (26)

Refundacja warunkowa i zbieranie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Data, RWD*)

Metodą radzenia sobie przez płatnika z dużą niepewnością odnośnie skali uzyskanego efektu oraz wydatków związanych z wdrożeniem nowej technologii lekowej może być również wprowadzenie refundacji warunkowej. Rozwiązanie takie zostało wdrożone w Holandii i początkowo dotyczyło leków stosowanych w chorobie Fabry'ego oraz Pompego. (27)

Ze względu na suboptymalne dane odnośnie skuteczności i efektywności kosztowej, decyzje refundacyjne dla tych leków wydawano warunkowo na 4 lata, a po tym czasie dokonywano ponownej ewaluacji danej technologii, biorąc pod uwagę uzyskane z rzeczywistej praktyki klinicznej dane dotyczące: wpływu na budżet, wartości terapeutycznej oraz efektywności kosztowej. Następnie na podstawie zebranych danych podejmowano decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu refundacji danego leku. Rozwiązanie to wpisuje się w jeden z proponowanych w literaturze, złożonych schematów umów podziału ryzyka, tzw. *coverage with development*, który zakłada niwelowanie niepewności po stronie płatnika za pomocą uzależnienia finansowania od skuteczności wykazanej na podstawie gromadzonych rzeczywistych danych i kosztów związanych z daną technologią.

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

8. Podsumowanie

Około 30–40 milionów Europejczyków cierpi na chorobę rzadką (zgodnie z definicją europejską, choroba ma status rzadkiej jeśli występuje z częstotliwością 1:2 000 osób). Mimo swojej nazwy, choroby te dotyczą znacznej liczby osób, a ich przebieg, często uwarunkowany genetycznie, jest zazwyczaj ciężki, zagrażający życiu lub grożący kalectwem.

W debacie nad finansowaniem leczenia chorób rzadkich w ostatnich latach kładziony jest nacisk na konieczność egalitarnego podejścia do refundacji leków, minimalizującego nierówności pomiędzy grupami pacjentów oraz zapewniającego konstytucyjną równość w dostępie do leczenia.

Polski system refundacyjny nie wyodrębnia szczególnej ścieżki oceny dla leków sierocych, podlegają one tym samym regulacjom, co produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób powszechnie występujących.

Wytyczne AOTMiT z 2016 r., wskazują, że w przypadku chorób rzadkich lub ultrarzadkich do analizy ekonomicznej zaleca się dołączenie uzasadnienia ceny, które powinno odnosić się do elementów specyficznych dla ocenianego problemu zdrowotnego, a także przedstawiać informacje o stopniu innowacyjności wnioskowanej technologii, aktywności badawczo-rozwojowej wnioskodawcy, planowanych kosztów marketingu, niepewności kluczowych danych w zakresie skuteczności oraz analizy kosztów. Wytyczne zakładają także możliwość oceny efektywności klinicznej w oparciu o badania jednoramienne tam, gdzie jest to dopuszczone przez organy rejestrujące leki.

W okresie od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r. do Agencji wpłynęło ogółem 160 zleceń od Ministra Zdrowia, które dotyczyły oceny produktów leczniczych ze statusem leku sierociego w analizowanym wskazaniu lub produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania w ocenianych chorobach rzadkich, z europejskim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu bez oznaczenia sierociego w Europie. Najwięcej wpływających zleceń (70%) dotyczyło wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku (refundacja w ramach listy refundacyjnej), a drugie w kolejności pod względem częstości były zlecenia w sprawie oceny zasadności finansowania leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (14%).

Analiza decyzji Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydanych od stycznia 2012 r. do końca marca 2019 r. dla leków stosowanych w chorobach rzadkich wskazuje, że w przypadku co trzeciego zlecenia zasadność refundacji opiniowana była negatywnie, natomiast w przypadku co piątego zlecenia, zasadność refundacji zaopiniowana była pozytywnie warunkowo. Jednym z często pojawiających się argumentów decyzji negatywnych i warunkowych był brak efektywności kosztowej oraz duże obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku refundacji leku. Ponadto, w opiniach Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji wskazywano na niską jakość dostępnych dowodów, brak jednoznacznych korzyści w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych oraz możliwość niedoszacowania liczebności populacji docelowej. Analiza zgodności decyzji Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji dotyczących zasadności/niezasadności refundacji leku w chorobach rzadkich wskazuje na spójność decyzji w 75%, odmienne decyzje w 13% i zbliżone decyzje w 13%.

Ocena technologii lekowych stosowanych w małych populacjach związana jest z wieloma wyzwaniem, ze względu na mało poznany charakter wielu chorób, trudne w interpretacji punkty końcowe, niejednoznaczne dane epidemiologiczne, znaczne niepewności metodologiczne związane z badaniami klinicznymi, trudności w doborze komparatorów, ograniczony dostęp do wytycznych klinicznych lub ich niską jakość oraz ograniczony dostęp do ekspertów klinicznych.

W związku z tymi ograniczeniami, klasyczne podejście do oceny technologii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich jest krytykowane, a w literaturze pojawiają się pomysły nowych metod holistycznej oceny tych leków uwzględniającej wielość kryteriów (tj. dotkliwość choroby, wpływ na jakość życia, złożoność procesu produkcji) oraz perspektyw (pacjentów, lekarzy, płatników). Taka wielokryterialna ocena różnych aspektów uwzględniających specyfikę tej grupy leków stosowana jest jako narzędzie wspomagające klasyczne analizy HTA m. in. w Wielkiej Brytanii.

Wychodząc naprzeciw niezaspokojonej potrzebie medycznej wielu pacjentów z chorobami rzadkimi, niektóre kraje podejmują działania mające na celu uelastycznienie kryteriów oceniających tę grupę leków, co w konsekwencji prowadzić ma do zwiększenia dostępu do tych terapii. W Niemczech, w procesie oceny technologii sierocych akceptowany jest niższy poziom istotności statystycznej, natomiast w Szkocji dopuszczone jest wnioskowanie na podstawie surogatowych punktów końcowych.

Wśród innych, systemowych rozwiązań wdrożonych w innych krajach, wspierających dostęp pacjentów z chorobami rzadkimi do leczenia wymienić należy: wydzielenie odrębnego budżetu na refundację tych leków, wspieranie rozwoju badań niekomercyjnych, wzrost roli pacjentów i klinicystów w procesie podejmowania decyzji, a także warunkową refundację tych technologii, wspieraną przez zbieranie badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.

9. Bibliografia

1. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 roku, (Dz.U. 1997 nr 78 poz. 483).
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 poz. 1373).
3. Bochenek T. Leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich – wyzwanie dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej., *Nowiny Lekarskie* 2013, 82, 4, 338–342.
4. https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_pl (dostęp 26.08.2019 r.)
5. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia Dyrektywy 2001/20/WE (Dz.U. L 158 z 27.5.2014)
6. <https://www.orpha.net> (dostęp 26.08.2019 r.)
7. <https://www.eupati.eu/pl> (dostęp 26.08.2019 r.)
8. 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).
9. An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes (Public Law 97-414-Jan. 4, 1983 96 Stat. 2049).
10. 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).
11. 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. L 92/6 z 30.3.2006).
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. poz. 784).
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).
14. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
15. Pontes C., Fontanet J., Vives R., Sancho A., et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe : methodological uncertainties, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13 :206
16. Pai M., Yeung C., Akl E., Darzi A., et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. *BMC Medical Research Methodology*, (2019) 19:67
17. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf (dostęp 20.08.2019 r.)
18. Schey C., Krabbe PF., Postma MJ., Connolly MP., Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 17;12(1):10
19. Hughes-Wilson W et al. 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 J Rare Dis.* 2012;7:74.
20. Tordrup D., Tzouma V., Kanavos P. , Orphan drug considerations in Health Technology Assessment in eight European countries, s. *Rare Diseases and Orphan Drugs: An International Journal of Public Health*, 1 (3). 86-97.
21. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/scotland-launches-medicines-fund-for-rare-conditions-updated/11115004.article> (dostęp 20.08.2019 r.)
22. <https://news.gov.scot/news/fund-for-new-medicines-doubles> (dostęp 20.08.2019 r.)

Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019.
Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach.

23. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/scotland-launches-medicines-fund-for-rare-conditions-updated/11115004.article> (dostęp 20.08.2019 r.)
24. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-info> (dostęp 20.08.2019 r.)
25. Usher C., McCullagh L., Tilson L., Barry M., Analysis of Health Technology Assessment of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017, PharmacoEconomics, 2019
26. <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/pace/> (dostęp 20.08.2019 r.)
27. Boon, W.P.C., Martins, L., & Koopmanschap, M. (2014) Governance of conditional reimbursement practices in the Netherlands. Health Policy 119(2), 180-185
28. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (dostęp 29.08.2019 r.)