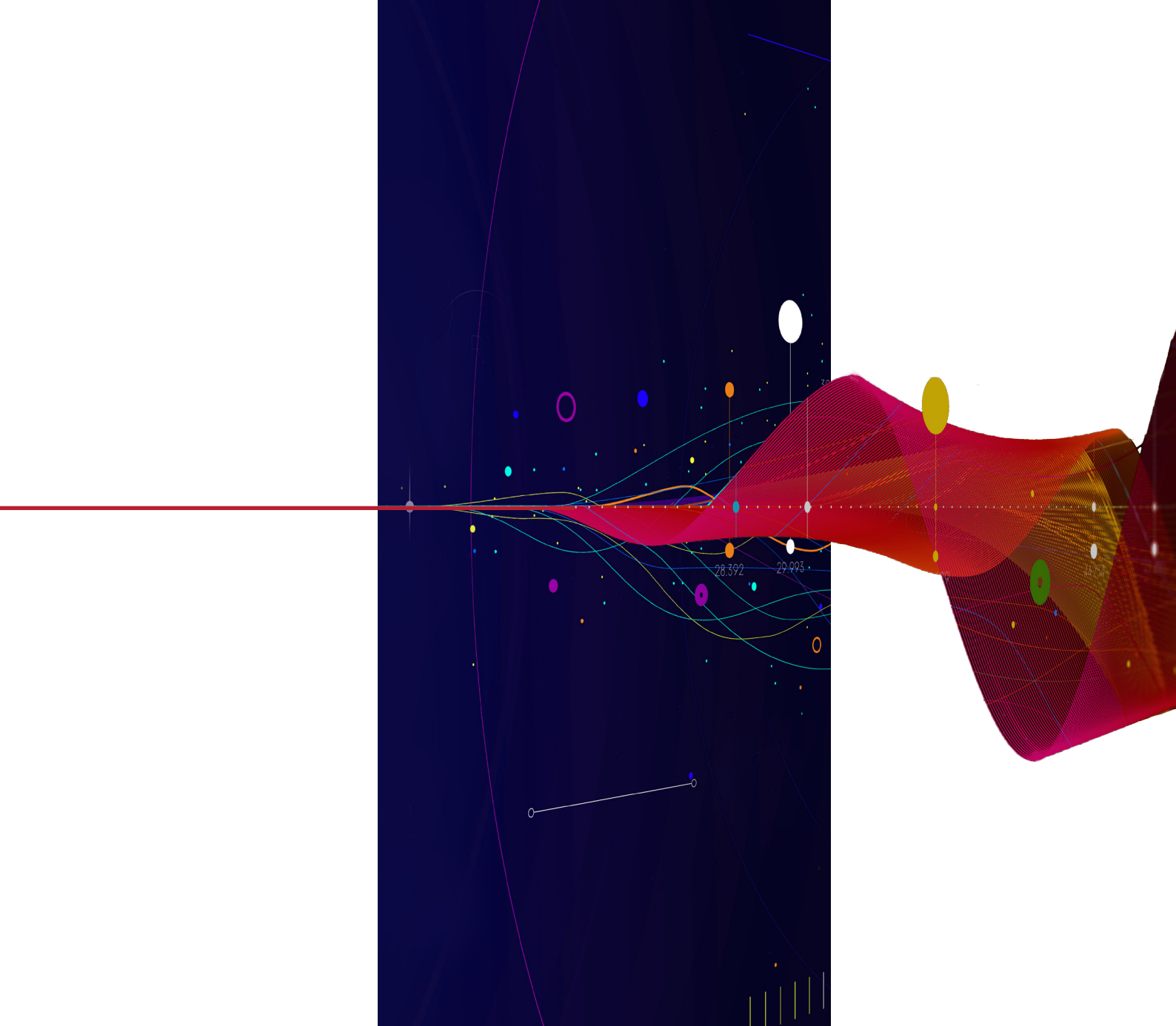




WIELOKRYTERIALNA ANALIZA DECYZYJNA

(MCDA, *MULTI-CRITERIA DECISION ANALYSIS*)

W OCENIE TECHNOLOGII STOSOWANYCH
W NIEONKOLOGICZNYCH CHOROBAH RZADKICH



Michał Jakubczyk
Maciej Niewada



Magdalena Władysiuk
Robert Plisko



Joanna Lis
Katarzyna Wepsięć



Cezary Pruszkowski
Michał Jachimowicz

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A 01-625 Warszawa

MAHTA Spółka z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa

HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością sp.k.
ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Skład i oprawa graficzna:
Katarzyna Kapcia, Arkadiusz Galiński

Korekta językowa:
Małgorzata Faron

Raport zakończono 14 kwietnia 2020 roku.

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Cytowanie tekstu: Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska

Prace zostały sfinansowane przez:



Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW.....	6
STRESZCZENIE	7
Cel	7
Metodyka.....	7
Kryteria.....	7
Wyniki.....	8
Podsumowanie i wnioski.....	9
1. WPROWADZENIE.....	10
2. CEL I METODYKA	17
2.1. Cel projektu	18
2.2. Etapy prac	18
2.2.1. Kryteria oceny interwencji i poziomy ich realizacji.....	20
2.2.2. Ocena preferencji interesariuszy	20
2.2.3. Wyniki badania preferencji	21
2.2.4. Model MCDA opracowany w oparciu o badanie preferencji.....	21
2.2.5. Propozycja algorytmu oceny leku w ramach analizy MCDA	21
2.2.6. Propozycja miejsca MCDA w systemie oceny leków.....	21
3. PROCESY REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH – PRZEGLĄD ROZWIĄZAŃ NA ŚWIECIE	23
4. WYBÓR KRYTERIÓW DLA ANALIZY MCDA	29
4.1. Przegląd systematyczny kryteriów w modelach MCDA	32
4.1.1. Cel i metodyka przeglądu	32
4.1.2. Wyniki przeglądu systematycznego	32
4.1.3. Wnioski z przeglądu systematycznego dla wyboru kryteriów	34
4.2. Wybrane kryteria oceny leków.....	34
4.3. Podsumowanie	38
5. METODY BADANIA PREFERENCJI W MCDA	40
5.1. Użyteczność interwencji i niezależność kryteriów	41
5.2. Przegląd metod oceny preferencji	41
5.2.1. Metoda przydzielania punktów	42
5.2.2. Metoda pairwise comparison stosowana w ramach metody analitycznej hierarchizacji (AHP, ang. Analytical Hierarchy Process)	43
5.2.3. Metoda SMART(ER)	43
5.2.4. Metoda BWS (case II).....	46
5.2.5. Metoda DCE i BWS case III	47
5.3. PAPRIKA.....	48
5.4. Zestawienie i wybór metody.....	50

6. BADANIE PREFERENCJI DOTYCZĄCYCH KRYTERIÓW STOSOWANYCH W MCDA	52
6.1. Interesariusze	53
6.2. Grupa docelowa w badaniu	54
6.3. Metodyka przeprowadzania badania	55
6.4. Wyniki badania preferencji	55
7. PROPOZYCJA MCDA DLA TECHNOLOGII STOSOWANYCH W CHOROBYCH RZADKICH NIEONKOLOGICZNYCH W POLSCE	58
8. WALIDACJA MODELU MCDA W OCENIE WYBRANYCH LEKÓW	62
8.1. Fabrazyme, Replagal i Galafold w terapii choroby Fabry'ego.....	63
8.1.1. Podsumowanie wyników poszczególnych kryteriów – Fabrazyme i Replagal.....	64
8.1.2. Wynik i interpretacja – Fabrazyme i Replagal.....	67
8.1.3. Podsumowanie wyników poszczególnych kryteriów – Galafold.....	69
8.1.4. Wynik i interpretacja – Galafold	71
8.2. Cerdelga w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.....	72
8.2.1. Podsumowanie wyników poszczególnych kryteriów - Cerdelga	73
8.2.2. Wynik i interpretacja - Cerdelga.....	76
8.3. Wnioski z walidacji	78
9. MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA MCDA W PROCESIE REFUNDACYJNYM NA ŚWIECIE I W POLSCE	79
9.1. MCDA w procesach refundacyjnych na świecie.....	80
9.2. Potencjalne miejsce MCDA w Polsce.....	81
10. PODSUMOWANIE	84
11. PIŚMIENNICTWO	87
ANEKS	99
12. ANALIZA WIELOKRYTERIALNA (MCDA) W CHOROBYCH RZADKICH: PRZEGLĄD DONIESIEŃ NAUKOWYCH	100
12.1. Metodyka przeglądu	101
12.2. Wyniki wyszukiwania i selekcji badań.....	101
12.3. Charakterystyka badań	103
12.3.1. Opracowania wtórne.....	103
12.3.2. Opracowania pierwotne	104
12.4. Wykorzystywane modele MCDA	104
12.4.1. EVIDEM	109
12.5. Metody ważenia kryteriów modelu	111
12.6. Kryteria w modelach MCDA.....	111
12.7. Definicje poszczególnych kryteriów	114
12.8. Porównanie wyników badania preferencji w proponowanym modelu MCDA z wynikami badań włączonych do przeglądu literatury.....	114
12.8.1. Analizy oparte na modelu EVIDEM	119
12.8.2. Opracowania oparte na własnych modelach	124
12.8.3. Porównanie metod przyznawania wag.....	124

13. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA PREFERENCJI	126
13.1. Ważność kryteriów w ocenie (<i>implicite</i>) respondentów.....	127
14. PRZEGLĄD PROCESÓW REFUNDACYJNYCH DLA LEKÓW W CHOROBYCH RZADKICH NA ŚWIECIE.....	130
14.1. Australia	131
14.2. Belgia.....	136
14.3. Bułgaria	138
14.4. Czechy.....	140
14.5. Francja	140
14.6. Hiszpania	140
14.7. Irlandia	141
14.8. Kanada.....	141
14.9. Nowa Zelandia	142
14.10. Portugalia.....	143
14.11. Rumunia	143
14.12. Stany Zjednoczone Ameryki Północnej	145
14.13. Węgry	146
14.14. Wielka Brytania.....	148
14.14.1. Anglia.....	148
14.14.2. Szkocja	150
14.15. Włochy	152
ZAŁĄCZNIKI	155
ZAŁĄCZNIK 1 – PROTOKÓŁ DO BADANIA PREFERENCJI DOTYCZĄCYCH KRYTERIÓW STOSOWANYCH W MCDA	156
ZAŁĄCZNIK 2 – INSTRUKCJA DO ANKIETY	158
ZAŁĄCZNIK 3 – PISMO DO MZ W SPRAWIE OCENY PREFERENCJI PRZEDSTAWICIELI ZESPOŁU DO SPRAW CHOROBYCH RZADKICH.....	162
ZAŁĄCZNIK 4 – INFORMACJA O PRZETWARZANIU DANYCH OSOBOWYCH OSÓB ANKIETOWANYCH W RAMACH BADANIA PREFERENCJI DOTYCZĄCYCH FINANSOWANIA LEKÓW W CHOROBYCH RZADKICH.....	163
SPIS TABEL	166
SPIS RYSUNKÓW	167

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHP	Metoda analitycznej hierarchizacji (ang. <i>Analytical Hierarchy Process</i>)
BSC	Leczenie objawowe (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
BWS	Metoda skalowania najlepszy-najgorszy (ang. <i>Best-Worst Scaling</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
DCE	Metody wyboru dyskretnego (ang. <i>Discrete Choice Experiment</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EVIDEM	Narzędzie do przeprowadzania oceny wielokryterialnej (ang. <i>Evidence and Value: Impact on DEcision Making</i>)
HPA	Hierarchiczny przydział punktowy (ang. <i>Hierarchical Point Allocation</i>)
HST	Leki wysokospecjalistyczne (ang. <i>Highly Specialized Technologies</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MCDA	Analiza wielokryterialna (ang. <i>Multi-criteria Decision Analysis</i>)
NICE	Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OMP	Sierocy produkt leczniczy (ang. <i>Orphan Medicinal Product</i>)
PACE	Grupa pacjentów i klinicystów wyrażająca stanowisko w procesie oceny leku przez SMC (ang. <i>Patient and Clinician Engagement</i>)
PAPRIKA	Metoda potencjalnie wszystkich porównań parami wszystkich dostępnych wariantów (ang. <i>Potentially All Pairwise Rankings of all possible Alternatives</i>)
PBAC	Komitet doradczy ds. korzyści farmaceutycznych w Australii (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
SMART(ER)	Prosta technika oceny wieloatrybutowej (wykorzystująca rangowanie) (ang. <i>Simple Multi Attribute Rating Technique (Exploiting Ranks)</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum ds. Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TVF	Skala oceny leków opracowana przez grupę roboczą działającą przy Komisji Europejskiej (ang. <i>Transparent Value Framework</i>)
WTP	Próg opłacalności/gotowości do płacenia (ang. <i>Willingness to pay</i>)

Streszczenie

Założeniem niniejszego raportu jest zaproponowanie kompletnego modelu analizy wielokryterialnej do oceny interwencji stosowanych w chorobach rzadkich nieonkologicznych. Wierzymy, że zaproponowany model może być wartościowym narzędziem do przeprowadzania oceny takich interwencji oraz że jego powstanie może stać się przyczynkiem do szerokiej dyskusji na temat dostępności interwencji stosowanych w chorobach rzadkich i sposobu ich oceny. W ocenie autorów, w obecnej sytuacji, kiedy coraz pilniejsza staje się potrzeba usystematyzowania podejścia do refundacji preparatów stosowanych w chorobach rzadkich, w szczególności – chorobach rzadkich nieonkologicznych, istnieje realna potrzeba przeprowadzenia możliwie szerokiej debaty w środowisku osób zaangażowanych w proces przygotowania i oceny stosownych analiz oraz osób, które te analizy wykorzystują.

CEL

Celem projektu jest przedstawienie propozycji analizy wielokryterialnej, dostosowanej do warunków polskiego systemu refundacyjnego, jako potencjalnego narzędzia wspierającego proces podejmowania decyzji refundacyjnych dla nieonkologicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich.

METODYKA

Analiza wielokryterialna – MCDA (ang. *Multi Criteria Decision Analysis*) – jest rodzajem metody / narzędziem do przeprowadzenia oceny, w którym w sposób systematyczny pod uwagę bierze się kilka różnych kryteriów.

W ramach projektu przyjęto metodykę opracowania analizy wielokryterialnej zgodnie z rekomendacjami ISPOR.

W celu przygotowania proponowanego modelu MCDA powołany został zespół projektowy, który w szeregu dyskusji w kolejnych etapach odpowiadał za powstanie i walidację opraco-

wanego narzędzia. Poszukiwania optymalnego rozwiązania i wstępne projektowanie własnej propozycji poprzedził przegląd rozwiązań refundacyjnych w chorobach rzadkich na świecie.

KRYTERIA

Wybór kryteriów uwzględnianych w analizie oparty został o wyniki systematycznego przeglądu danych literaturowych i ocenę kryteriów refundacyjnych w Polsce. Finalnie, w wyniku konsensusu ekspertów w ramach projektu, ustalono listę siedmiu kryteriów. Są to:

- » efekt terapeutyczny,
- » bezpieczeństwo,
- » rokowanie,
- » dostępność leczenia,
- » wpływ na funkcjonowanie rodziny,
- » docelowa populacja (czy terapia skierowana jest do dzieci, czy do populacji ogólnej),
- » koszt inkrementalny.

Każde z kryteriów zostało precyzyjnie zdefiniowane oraz ustalono dla niego konkretne poziomy realizacji, przykładowo dla kryte-

rium „efekt terapeutyczny” określone zostały poziomy: brak efektu i dodatkowy/e 1 rok/ 5 lat /10 lat /15 lat w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia).

Badana grupa

Jako docelową grupę respondentów, których preferencje posłużyły ustaleniu wag poszczególnych kryteriów w modelu MCDA, wybrano ekspertów powołanych przez Ministra Zdrowia w grudniu 2018 roku do udziału w zespole do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich [1]. W ocenie autorów raportu taki wybór gwarantuje, że opracowany model opierać się będzie na preferencjach osób zaznajomionych ze specyfiką chorób rzadkich, w tym z polskimi uwarunkowaniami związanymi z tymi chorobami. Dodatkowo zaznaczyć należy, że są to osoby wybrane przez Ministra Zdrowia, a więc mające z jego perspektywy właściwe kompetencje do kształtowania polityki w tym zakresie.

Metoda badania preferencji

Dobór wag w konstruowanym modelu zdecydowano się oprzeć na sformalizowanej metodzie oceny preferencji w problemach wielokryterialnych. Z uwagi na określoną i mało liczną grupę respondentów oraz odpowiednie podstawy teoretycznie, zdecydowano się na wybór metody PAPRIKA (ang. *Potentially All Pairwise Rankings of all possible Alternatives*).

WYNIKI

Badanie preferencji

W przeprowadzonym badaniu preferencji wzięło udział 16 ekspertów – członków zespo-

łu do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich lub, w przypadku gdy nie było możliwe uzyskanie odpowiedzi na pytania od zaproszonej osoby, osób o charakterystyce zbliżonej do charakterystyki osoby, której odpowiedzi nie uzyskano.

W wyniku badania preferencji uzyskano informację, że najważniejszym z kryteriów w ocenie osób ankietowanych (jeśli by pod uwagę brać najwyższy poziom realizacji danego kryterium) jest efekt terapeutyczny. Kolejne kryteria w hierarchii ważności (również porządkowane ze względu na wagę przypisaną najwyższemu poziomowi realizacji danego kryterium) to wpływ na funkcjonowanie rodziny, bezpieczeństwo i koszt inkrementalny. Mniejszą wagę przypisano natomiast rokowaniu i dostępności leczenia, natomiast najmniej istotnym kryterium w ocenie badanych była kwestia docelowej populacji (w kontekście tego, czy jest złożona głównie z dzieci, czy też nie).

Model MCDA - algorytm oceny

Zaproponowany algorytm oparty jest bezpośrednio na odczytanych preferencjach. Ocenią technologię należy przeanalizować pod kątem wszystkich siedmiu kryteriów i wybrać opisującą ją poziom. Wynikiem oceny jest suma wag dla wybranych poziomów – wartość na skali 0–100%, gdzie wyniki 0 i 100% przypisane są interwencjom, które realizują odpowiednio najniższy i najwyższy poziom wszystkich kryteriów. Uzyskany wynik zestawień należy z progiem odcięcia, po przekroczeniu którego rekomenduje się refundację danej interwencji.

W ramach prezentacji i walidacji proponowanego modelu MCDA w niniejszym raporcie

przedstawiono kompletną analizę z wykorzystaniem tego modelu dla 4 interwencji stosowanych w chorobach rzadkich nieonkologicznych – chorobie Fabry’ego i chorobie Gauchera typ 1.

Proponowane miejsce w systemie refundacji

Analiza MCDA mogłaby stanowić rozszerzenie obecnego procesu oceny zasadności refundacji leków przez AOTMiT w przypadku oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich nieonkologicznych. Finalnym etapem procesu byłaby decyzja Ministra Zdrowia, który oprócz standardowych kryteriów refundacyjnych, mógłby także wziąć pod uwagę wynik analizy MCDA.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ocenie autorów niniejszego raportu zaproponowany model MCDA został zbudowany w sposób możliwie jak najbardziej systematyczny i może być wartościowym narzędziem do oceny leków nieonkologicznych w Polsce. Zastosowanie tego modelu będzie szczególnie pomocne w procesie kwantyfikowania elementów zwykle pomijanych w standardowych analizach oceny technologii medycznych, które jednak zostały uznane za istotne w badaniu preferencji – np. wpływ interwencji na funkcjonowanie rodziny.

01

Wprowadzenie

Choroby rzadkie jako priorytet w ochronie zdrowia

Zgodnie z definicją wprowadzoną przez Parlament Europejski i Radę Europy w Rozporządzeniu 141/2000 o produktach leczniczych z dnia 16 grudnia 1999 roku termin „choroba rzadka” (ang. *rare disease* lub *orphan disease*) dotyczy chorób, których rozpowszechnienie jest nie większe niż 5 na 10 000 osób [2]. Cechy charakterystyczne dla chorób rzadkich, wskazywane w literaturze przedmiotu, to: podłoże genetyczne (ok. 80% przypadków), występowanie najczęściej w populacji dziecięcej (ok. 50% przypadków) oraz złe rokowanie [3].

Mimo niewielkiej częstości występowania poszczególnych chorób rzadkich (dotyczą one nie więcej niż jednej na 2 tys. osób [4]), z uwagi na znaczną liczbę takich schorzeń (> 6 000), dotyczą one w pewnym momencie życia ok. 6% społeczeństwa [5], co stanowi istotne i wymagające realnego zaangażowania wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wskazuje, że redukcja nierówności w dostępie do leczenia jest jednym z celów, jakie realizować musi efektywny i sprawiedliwy system opieki zdrowotnej. W stanowiskach WHO podkreśla się, że dążenie do zapewnienia każdemu dostępu do świadczeń oznacza w szczególności, że dostępem tym objęte powinny być osoby z chorobami rzadkimi. Fakt, że choroba rzadka dotyczy małej liczby osób, nie czyni jej nieistotną lub mniej istotną niż choroby dotyczące milionów [6, 7]. Również Parlament Europejski podkreśla, że pacjenci dotknięci chorobami rzadkimi mają takie same prawa do opieki i do leczenia jak inni chorzy [2].

W praktyce realizacja tych ambitnych celów napotyka jednak na szereg trudności, zarówno ze względów medycznych, jak i ekonomicznych. Sam fakt niskiego rozpowszechnienia pojedynczych chorób rzadkich implikuje bowiem ogromne trudności, z jakimi muszą borykać się pacjenci cierpiący na takie choroby. Są wśród nich m.in.: ograniczenia w dostępie do odpowiedniej diagnostyki, brak informacji o właściwym postępowaniu, wykluczenie społeczne oraz całkowity brak opcji terapeutycznych albo bardzo wysokie ich koszty [3]. Z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej koszt wytworzenia i dystrybucji leku (w przeliczeniu na pacjenta) jest zwykle bardzo wysoki, a znajomość mechanizmów patofizjologicznych choroby – niedostateczna. Niewielka liczebność populacji skutkuje ponadto trudnościami w prowadzeniu randomizowanych badań z grupą kontrolną [8]. W efekcie, ważne dla życia i zdrowia pacjentów decyzje muszą być podejmowane w oparciu o ograniczony zakres danych – zarówno w przypadku klinicystów, jak i osób decydujących o refundacji leków.

Wyzwania w dostępie do leczenia w chorobach rzadkich

W ostatnich latach, z powodu rosnącej wiedzy na temat chorób rzadkich oraz pojawiających się nowych terapii dedykowanych leczeniu pacjentów nimi dotkniętych, decydenci w wielu krajach uznali, że zastosowanie standardowych kryteriów i procesów podejmowania decyzji refundacyjnych (tj. stosowanych w przypadku leków na choroby inne niż rzadkie, dalej określane jako powszechne) może nie być adekwatnym środkiem do osiągnięcia jednego z celów refundacji, jakim jest zapewnienie równości w dostępie do leczenia.

Podejmowane wysiłki w kierunku zwiększania dostępu do leków stosowanych w chorobach

rzadkich na świecie realizowane mogą być na każdym etapie rozwoju leku: badań i rozwoju (R&D, ang. *research and development*), oceny HTA w procesach refundacyjnych (HTA, ang. *health technology assessment*) i ostatecznych decyzji refundacyjnych.

Prowadzenie badań nad lekami stosowanymi w chorobach rzadkich w sposób oczywisty wiąże się z identycznymi – podobnie jak w przypadku leków stosowanych na szerszą skalę – lub niejednokrotnie większymi inwestycjami w badania przedkliniczne i kliniczne. Producenci niechętnie angażują się w prowadzenie badań tego typu na zasadach rynkowych, biorąc pod uwagę relatywnie niewielki rynek dystrybucji leków na poziomie krajów, a przez to wyższe ryzyko kosztów poniesionych na badania naukowe i produkcję. To ograniczone zainteresowanie znajduje swoje odbicie w języku – są one bowiem często nazywane lekami sierocymi. W związku z tym, w sektorze publicznym podjęte zostały działania stymulujące badania i rozwój w zakresie leków stosowanych w chorobach rzadkich. Proces ten rozpoczął się w Stanach Zjednoczonych w 1983 roku od przyjęcia Aktu o Lekach Sierocych (*Orphan Drug Act*), do którego w 1993 i 1997 roku przystąpiły Japonia i Australia. W ślad za tymi działaniami podążyła także Unia Europejska, która w roku 1999 wdrożyła wspólną politykę dotyczącą leków sierocych w państwach członkowskich [9].

Wraz z wprowadzeniem mechanizmów motywujących do dalszych badań nad lekami dla chorób rzadkich (finansowych, podatkowych, rejestracyjnych oraz refundacyjnych w wielu krajach) z roku na rok rośnie liczba leków o statusie leków sierocych, rejestrowanych przez EMA (Europejska Agencja Leków, *European Medicines Agency*) – do 15 rocznie (co stano-

wi obecnie około 10% wszystkich składanych wniosków)¹.

Wzrost liczby badań oraz rejestrowanych substancji stanowi rosnące wyzwanie dla płatników. W celu racjonalnego i transparentnego podejmowania decyzji dotyczących wykrzystania i finansowania technologii medycznych ze środków publicznych w wielu krajach dokonuje się oceny nowych technologii, w tym w oparciu o analizy oceny technologii medycznych.

Od 2012 roku w Polsce obowiązują formalnie, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, takie same zasady podejmowania decyzji refundacyjnych dla leków sierocych, jak dla leków stosowanych w chorobach powszechnych. W ramach oceny technologii medycznych problemy z szacowaniem efektów zdrowotnych dla chorób rzadkich są jednak zwykle większe niż w przypadku analiz dla leków stosowanych w chorobach powszechnych – wnioskowanie oparte jest bowiem często na mniejszej liczbie badań czy też na badaniach spełniających mniej rygorystyczne standardy metodyki. Wynika to z trudności w zaprojektowaniu i przeprowadzeniu badań dla małej populacji pacjentów, czasami również z braku grupy kontrolnej czy oparcia wyników na punktach końcowych istotnych dla pacjenta, lecz nie zawsze związanych bezpośrednio z odległymi efektami klinicznymi (w tym przeżywalnością).

Standardowe podejście do oceny produktów leczniczych, polegające na przygotowaniu analizy klinicznej i ekonomicznej (w zależności od kraju – także analizy wpływu na system ochrony zdrowia) nowego leku w porównaniu ze stosowanymi obecnie lekami, oznacza w przypadku chorób rzadkich nieonkologicznych konieczność porównania takiej terapii ze stan-

¹ Obliczenia własne na podstawie danych EMA.

dardowym leczeniem objawowym lub brakiem leczenia.

W kontekście analizy klinicznej specyfika chorób rzadkich często nie daje możliwości przeprowadzenia badań klinicznych o najwyższej wiarygodności przede wszystkim ze względu na ograniczenia wielkości prób i kwestię doboru punktów końcowych (często surogatów), które nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o długofalowych efektach. Rozważane jednostki chorobowe są bardzo zróżnicowane w zakresie przebiegu choroby, obciążenia i dalszych rokowań, zaś oceniane w badaniach klinicznych punkty końcowe są zwykle specyficzne dla danej jednostki chorobowej i przełożenie ich na uniwersalne wyniki kliniczne, np. na przeżywalność chorych, jest bardzo utrudnione lub wręcz niemożliwe, szczególnie dla pierwszych leków zarejestrowanych w danym wskazaniu. Dzieje się tak szczególnie często w przypadku chorób rzadkich nieonkologicznych, gdzie pojawiają się ograniczenia dotyczące dostępności danych, rozpoczynając od danych opisujących naturalny przebieg choroby, a kończąc na informacjach o charakterystyce pacjentów i sposobach leczenia w danym kraju. W przypadku leków onkologicznych stosowanych w rzadkich wskazaniach ocena skuteczności może być oparta na surogatach, takich jak przeżycie wolne od progresji (wystandaryzowane w ramach konkretnego wskazania i określone przez specjalistyczne stowarzyszenia onkologów i hematologów) czy przeżycie całkowite (jego ocena możliwa jest czasem w przypadku zaawansowanych etapów chorób onkologicznych).

Nowotwory można podzielić na wiele podgrup na podstawie genotypu. Te podgrupy mogą formalnie spełniać definicję rzadkich chorób, nawet w przypadku powszechnych

nowotworów. Ponadto, na rzadkie choroby nienowotworowe zapada się często już w młodym wieku, podczas gdy większość nowotworów rozwija się w wieku późniejszym. Z tego powodu wydaje się, że preferencje między rzadkimi chorobami nowotworowymi a rzadkimi chorobami nienowotworowymi mogą się różnić.

Leki onkologiczne stosowane są często w kilku wskazaniach, co sprawia, że choć poszczególne populacje w ramach tych wskazań są małe, finalnie lek może być stosowany w stosunkowo dużej grupie chorych, co w znaczącym stopniu wpływa na decyzje refundacyjne i zakres możliwości negocjacyjnych producenta leków onkologicznych oraz ma przełożenie na zwrot z inwestycji w przeprowadzone badania nad rozwojem leku.

W kontekście ograniczonych możliwości uzyskania opłacalności kosztowej w przypadku chorób rzadkich nieonkologicznych należy zwrócić ponadto uwagę na fakt, że w analizie ekonomicznej (opłacalności) standardowe miary kosztowej efektywności (np. inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) tylko w niewielkim zakresie różnicują uzyskane efekty zdrowotne w zależności od rokowania grup pacjentów w danym wskazaniu. Zyskany efekt zdrowotny oceniany jest podobnie niezależnie od tego, czy uzyskany jest natychmiast (tj. u osoby o bardzo złym rokowaniu), czy w odległej przyszłości (tj. u osoby o długim oczekiwanym dalszym trwaniu życia).

W kontekście podejmowania decyzji refundacyjnych, takie czynniki jak: niekorzystne rokowanie w chorobach rzadkich, niepewność w zakresie długofalowych efektów klinicznych oraz kosztowych (w tym kosztów społecz-

nych), ocena stopnia opłacalności nowego leku w ramach analizy ekonomicznej wydają się mieć ograniczone znaczenie. Co więcej, z uwagi na małą liczbę pacjentów z daną chorobą rzadką i związane z tym łączne obciążenie budżetu, jakie w wielu przypadkach generuje ich leczenie, ważniejszą niż w chorobach powszechnych rolę może pełnić aspekt równości. Idee tego typu przejawiają się w kilku krajach w postaci zwolnienia z oceny ekonomicznej leku, o ile przewidywane wydatki całkowite nie przekraczają pewnej ustalonej kwoty [10] (poszczególne rozwiązania stosowane przez różne państwa omówione są w dalszej części dokumentu).

Z drugiej strony, wg ustawy refundacyjnej, jednym z kryteriów uwzględnianych przez Ministerstwo Zdrowia w Polsce przy decyzjach o refundacji jest istotność stanu klinicznego (por. art. 12, punkt 4 na liście), którą można rozumieć jako rokowanie pacjenta oraz dostępność lub brak dostępności alternatywnej metody leczenia (art. 12, punkt 10 na liście) [11]. Z tej perspektywy istnieje konieczność pogodzenia celu maksymalizacji efektów zdrowotnych przy danym ograniczeniu budżetowym (wprost wspomnianym w art. 12 ustawy refundacyjnej w Polsce) z dążeniem do szczególnego traktowania pewnych grup pacjentów (wprost wymienionych w konstytucji oraz wynikających z kryteriów w art. 12 ustawy refundacyjnej) [11, 12]. Preferencje społeczne dotyczące finansowania technologii medycznych nie są jednoznaczne, a opisywane badania wskazują zarówno na dominację preferencji dla równości [13], jak i na przewagę preferencji dla maksymalizacji efektu [14].

Alternatywnym do rezygnacji z oceny ekonomicznej rozwiązaniem jest zmiana podejścia do oceny lub poszerzenie jej o dodatkowe

elementy pozwalające w szerszym kontekście ocenić wartość leku wskazanego w chorobie rzadkiej. Jednym z proponowanych i szeroko testowanych na świecie rozwiązań jest analiza wielokryterialna (MCDA, ang. *multiple-criteria decision analysis* lub MCDM, ang. *multiple-criteria decision making*).

Analiza wielokryterialna jest metodyką pozwalającą na wspomaganie decyzji z uwzględnieniem faktu, że decydent jednocześnie dąży do osiągnięcia kilku celów, więc przy ocenie atrakcyjności wariantów kieruje się kilkoma kryteriami i może je jednocześnie zintegrować i ocenić razem z kompromisami wartościującymi. Ze względu na złożoność i wielowymiarowość problemów decydenci, nie mając ustrukturyzowanego narzędzia, takiego jak np. MCDA, często przyjmują podejście intuicyjne lub heurystyczne w celu uproszczenia tego procesu, ale w konsekwencji jego zastosowania ważne informacje mogą być niedostatecznie wykorzystane lub całkowicie wykluczone, co prowadzi do wyborów opartych na priorytetach ustalanych *ad hoc* [15].

Cele te często stoją ze sobą w sprzeczności, tzn. wariant najlepszy z uwagi na jedno kryterium (np. jakość) może nie być atrakcyjny z uwagi na inne kryterium (np. cenę). W takiej sytuacji MCDA jest techniką umożliwiającą bardziej obiektywne podejmowanie decyzji, poprzez kwantyfikację i ważenie kryteriów decyzyjnych w oparciu o uwarunkowania i preferencje interesariuszy w danym kraju. Potrzeba wprowadzenia racjonalnego podejścia, które pozwala jednocześnie uwzględniać mnogość kryteriów oraz umożliwia ocenę różnic pomiędzy technologiami lekowymi przez decydentów w danym kraju, jest realizowana za pomocą jednego narzędzia, które przedstawia ich preferencje w prosty i przejrzysty sposób.

Pojawiające się w ostatnich latach wielorakie (w tym narodowe) inicjatywy, które mają na celu wsparcie różnych grup interesariuszy w zrozumieniu wartości nowych terapii i dokonywaniu lepszych wyborów dotyczących ich refundacji, są świadectwem obecności tej szczególnej luki także w Polsce.

Zastosowanie MCDA w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich w Polsce

Problem systemowych ograniczeń w dostępie do leków stosowanych w chorobach rzadkich i możliwości, jakie niesie w tym kontekście analiza wielokryterialna, został również zauważony w Polsce, o czym może świadczyć zapis w przyjętym przez Radę Ministrów w grudniu 2018 roku dokumencie „Polityka Lekowa Państwa 2018–2022”: *W przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich warto rozważyć odstępstwo od ogólnie przyjętej procedury oceny leków z zachowaniem ich kosztowej efektywności i wpływu na budżet. Rozwiązaniem mogłoby być wprowadzenie dodatkowych narzędzi oceny technologii lekowych. Przykładem mogą być instrumenty oparte o metodę Wielokryterialnej Analizy Decyzyjnej (MCDA), która jest wykorzystywana w próbach opracowania wytycznych dla oceny leków sierocych, ich walidacji (Katalonia) czy tworzenia programów pilotażowych (Kanada) [16].*

Analiza wielokryterialna wydaje się być rozważaną na etapie opracowywania Narodowego Programu ds. Chorób Rzadkich. W założeniach dla tego planu wskazano, że oczekiwana poprawa dostępu do leków wymagać będzie prawdopodobnie uproszczenia oceny technologii medycznych i odejścia od standardowej oceny ekonomicznej [17].

Wieloletnie dyskusje nad Planem Chorób Rzadkich oraz pojawiające się w Polsce publikacje wskazują, że środowisko osób związanych z chorobami rzadkimi w Polsce w pełni podziela europejskie poglądy związane z podejściem do refundacji leków stosowanych w tych chorobach. Również wstępne wyniki badania ORPH-VAL PL dotyczącego określenia znaczenia dla Polski opracowanych w Europie Zasad Oceny Wartości i Finansowania Leków w Chorobach Rzadkich (ORPH-VAL) świadczą o tym, że respondenci popierają konieczność odmiennego traktowania tych leków w procesach podejmowania decyzji dotyczących ich refundacji w Polsce. Uczestnicy tego badania zgodnie podkreślają znaczenie analizy wielokryterialnej w procesie podejmowania decyzji [18].

W Polsce opracowano dotychczas kilka modeli MCDA dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, jednak – w ocenie autorów niniejszego opracowania – nie wyczerpują one rozważanego tematu. W opracowaniu Kolasa 2016 [19] przedstawiony został bardziej projekt modelu MCDA niż faktyczny model, nie analizowano bowiem kwestii wag przypisanych poszczególnym kryteriom (wszystkie miały tę samą wagę). Praca Kolasa 2018 [20] stanowi natomiast próbę odczytania kryteriów uwzględnianych przez AOTMiT w sposób pośredni w ocenie leków rzadkich – uzyskany w tym opracowaniu model jest wynikiem skwantyfikowania wyróżnionych kryteriów opisujących interwencję. Wagi dla poszczególnych kryteriów zależą w tym modelu nie tylko od faktycznej roli danego atrybutu dla oceny, ale również od faktu, czy został on *explicite* wymieniony w rekomendacji. Oznacza to zatem, że w uzyskanym modelu nie uwzględnia się np. kryterium skuteczności. Najnowszym z odnalezionych opracowań, w którym przedstawiono model MCDA

dla leków stosowanych w chorobach rzadkich w Polsce, jest opracowanie Baran-Kooiker 2019 [21]. W tej pracy wykorzystano model EVIDEM, który w ocenie autorów nie jest jednak optymalnym narzędziem MCDA, przede wszystkim ze względu na istotne nakładanie się na siebie części kryteriów (szersza krytyka modelu EVIDEM przedstawiona została w dalszej części dokumentu).

Celem niniejszego raportu jest przedstawienie propozycji analizy wielokryterialnej, dostosowanej do warunków polskiego systemu refundacyjnego, jako potencjalnego narzędzia wspierającego proces podejmowania decyzji refundacyjnych dla nieonkologicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich.

Toczące się w Polsce dyskusje stanowiły punkt wyjścia do rozpoczęcia prac i przygotowania narzędzia MCDA, a doświadczenia innych państw w zakresie metod stosowanych w ocenie leków w chorobach rzadkich i rozwiązania teoretyczne, przedstawione w opracowaniach naukowych, stały się kanwą dalszych refleksji. W rozdziale pierwszym przedstawiono ogólny kontekst niniejszego opracowania. W rozdziale drugim przedstawiono szczegółowo cel i zakres raportu. W rozdziale trzecim opisano wyniki przeprowadzonych przeglądów praktyk funkcjonujących na świecie. W kontekście informacji uzyskanych z tego przeglądu, a także przeglądu zastosowań MCDA w ocenie leków sierocych w literaturze, w kolejnym rozdziale omówiono najbardziej przystające do warunków polskich i najbardziej adekwatne dla nieonkologicznych chorób rzadkich kryteria MCDA oraz zaproponowano listę kryteriów MCDA dla oceny leków sierocych nieonkolo-

gicznych w Polsce. Następnie przedstawiono możliwe do zastosowania metody badania preferencji oraz charakterystykę metody preferowanej. Jednym z głównych elementów pracy nad stworzeniem narzędzia (modelu) MCDA dostosowanego do warunków polskich było przeprowadzenie badania preferencji wybranych interesariuszy, na podstawie którego określono wagi poszczególnych elementów modelu (por. rozdział szósty). W rozdziale siódmym zaprezentowano model MCDA stanowiący efekt prac wykonanych w obrębie niniejszego projektu – przygotowany do implementacji w warunkach polskich. W celu pokazania zastosowania zbudowanego narzędzia na konkretnym przykładzie leku stosowanego w chorobie rzadkiej, w rozdziale ósmym przedstawiono modelowe analizy MCDA dla leków Fabrazyme (agalzydaza beta), Replagal (agalzydaza alfa), Galafold (migalastat) stosowanych w chorobie Fabry’ego, a także Cerdelga (eliglustat) stosowanego w chorobie Gauchera. W rozdziałach dziewiątym i dziesiątym podsumowano całość raportu, wraz z przedstawieniem propozycji umiejscowienia analizy wielokryterialnej w procesie refundacyjnym w Polsce.

Doświadczenia w zakresie implementacji MCDA w procesach refundacyjnych na świecie oraz zainteresowanie samą metodą stopniowo rosną, o czym świadczy coraz większa liczba publikacji naukowych w tym zakresie [22]. Próby oceny możliwości zastosowania MCDA w procesie refundacji technologii sierocych są bez wątpienia elementem obecnie zmieniającej się praktyki, podobnie jak wszelkie działania w zakresie zastosowania niestandardowych regulacji refundacji leków sierocych.

02

Cel i metodyka

2.1. Cel projektu

Celem projektu jest przedstawienie propozycji analizy wielokryterialnej, dostosowanej do warunków polskiego systemu refundacyjnego, jako potencjalnego narzędzia wspierającego proces podejmowania decyzji refundacyjnych dla nieonkologicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich.

W ramach projektu skupiono się na ocenie leków nieonkologicznych, z powodu większych trudności związanych z ich oceną w procesie refundacyjnym niż w przypadku leków onkologicznych. Ze względu na konieczność oceny specyficznych punktów końcowych dla danej jednostki chorobowej, jak również z powodu braku możliwości oceny skutków długofalowych, a co implikuje wysoką niepewność obliczeń w ramach analiz ekonomicznych, ocena leków nieonkologicznych w chorobach rzadkich jest trudna. Ocena leków onkologicznych jest oparta na wystandaryzowanych punktach końcowych, w tym niejednokrotnie na przeżywalności. Dodatkowo leki onkologiczne stosowane są często w kilku wskazaniach, co sprawia, że choć poszczególne populacje w ramach tych wskazań są małe, finalnie lek może być stosowany w stosunkowo dużej grupie chorych. Ma to znaczący wpływ również na decyzje refundacyjne i zakres możliwości negocjacyjnych producenta leków onkologicznych. Dlatego istotne jest znalezienie dobrego i swoistego sposobu oceny leków sierocych dla chorób rzadkich nieonkologicznych.

Pierwsze propozycje modeli MCDA dla Polski zostały opublikowane w 2016 roku (Kolasa 2016 [19]) i przedstawiają uproszczony model MCDA, w którym nie wszystkie wprowadzone kryteria spełniają założenia niezależności,

a dodatkowo nie oceniają one względnej ważności kryteriów w systemie wag. Głównym celem publikacji jest przede wszystkim przedstawienie różnic w ocenie leków za pomocą MCDA i w standardowej ocenie HTA. Odnaleziono ponadto opracowanie Kolasa 2018 – w którym przedstawiony model jest próbą skwantyfikowania kryteriów uwzględnianych przez AOTMiT w rekomendacjach dla interwencji stosowanych w chorobach rzadkich, na podstawie tego, czy dane kryterium zostało wymienione *explicite* w danej rekomendacji. W najnowszej ze zidentyfikowanych prac – Baran-Kooiker 2019 – przedstawiono natomiast wyniki badania preferencji dla kryteriów modelu EVIDEM wśród ekspertów z dziedziny HTA, refundacji lub chorób rzadkich w 7 państwach – w tym w Polsce. Ponieważ w ocenie autorów raportu model EVIDEM nie jest optymalnym narzędziem MCDA, w niniejszym dokumencie przedstawiono własny kompleksowy model MCDA. Model ten stanowi propozycję narzędzia do wykorzystania i dalszej dyskusji o kierunkach jego wdrażania w Polsce. Prace w raporcie zostały wykonane zgodnie z zaleceniami ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force [23].

2.2. Etapy prac

W ramach projektu przyjęto metodykę opracowania MCDA zgodnie z rekomendacjami ISPOR i wykonano ją w ramach poszczególnych etapów w celu zbudowania modelu.

Oceny leku względem poszczególnych kryteriów, zważone wagami przypisanymi kryteriom, prezentują całościową ocenę leku za pomocą rozważanego modelu. Wynikiem analizy MCDA dla konkretnej interwencji jest jedna wartość liczbową. Zaproponowana ocena

Przygotowanie do prac



- Powołanie zespołu projektowego
- Przegląd rozwiązań refundacyjnych w chorobach rzadkich na świecie
- Określenie celu opracowania modelu MCDA
- Określenie zakresu i etapów prac

Selekcja i standaryzacja kryteriów



- Ocena kryteriów refundacyjnych w Polsce
- Przegląd systematyczny publikacji dotyczących MCDA w chorobach rzadkich
- Wybór kryteriów dla chorób rzadkich nieonkologicznych w Polsce
- Określenie zestawu kryteriów i poziomów ich realizacji

Ważenie kryteriów



- Przegląd metod ważenia
- Wybór metody ważenia adekwatnej do realizowanego projektu
- Wybór grupy interesariuszy do badania preferencji
- Przeprowadzenie badania ankietowego i opracowanie jego wyników

Walidacja modelu



- Wybór interwencji do walidacji
- Określenie poziomów realizacji poszczególnych kryteriów przez daną interwencję w oparciu o wiarygodne źródła
- Określenie wyniku dla wybranych interwencji w oparciu o zaproponowany algorytm

Ocena niepewności wyników



- Wyniki badania ankietowego określone jako wartości średnie i przedziały ufności

Struktura proponowana w opracowaniu [24] została dostosowana z uwzględnieniem faktu, że celem projektu było opracowanie uniwersalnego narzędzia do oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich nieonkologicznych.

opiera się bezpośrednio na wynikach badania preferencji (a jej wynikiem jest wartość z przedziału 0–100%). Dodatkowo, w celu weryfikacji możliwości praktycznej implementacji i wiarygodności stworzonego modelu w warunkach polskich, przygotowano przykłady jego zastosowania do oceny leków Fabrazyme (agalzydaza beta), Replagal (agalzydaza alfa), Galafold (migalastat), stosowanych w chorobie Fabry'ego, oraz Cerdelga (eliglustat), stosowanego w chorobie Gauchera.

2.2.1. KRYTERIA OCENY INTERWENCJI I POZIOMY ICH REALIZACJI

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu rozwiązań funkcjonujących na świecie i metodyki budowania wiarygodnego modelu MCDA [23, 25, 26] oraz przeglądu literatury przedmiotu określono kryteria oceny leków sierocych i poziomy ich realizacji do zastosowania w ramach procesu refundacyjnego w Polsce. Finalny wybór listy ocenianych cech interwencji uwarunkowany był częstością występowania konkretnych kryteriów w modelach opisywanych w literaturze, ich adekwatnością do zastosowania w kontekście chorób rzadkich, a także ich zgodnością z zapisami ustawowymi dotyczącymi kryteriów refundacyjnych w Polsce. Ostatecznie wyboru kryteriów dokonano na drodze konsensusu ekspertów biorących udział w pracach nad raportem, przy czym szczególną uwagę zwracano na niezależność kryteriów oraz dobór jedynie najbardziej istotnych aspektów w procesie oceny leków. Lista ta obejmuje siedem kryteriów. Są to:

- » efekt terapeutyczny,
- » bezpieczeństwo,
- » rokowanie,
- » dostępność leczenia,
- » wpływ na funkcjonowanie rodziny,

- » docelowa populacja (czy terapia skierowania jest do dzieci, czy do populacji ogólnej),
- » koszt inkrementalny.

Następnie, w oparciu o przegląd metod stosowanych w badaniach preferencji, wybrano metodę, która na kolejnym etapie opracowania modelu MCDA wykorzystana została do oceny preferencji (doboru wag) dla analizowanych kryteriów przez wybranych interesariuszy zaangażowanych w problematykę chorób rzadkich w Polsce. Wagi przypisane poszczególnym kryteriom uwzględnionym w modelu MCDA odzwierciedlają ich istotność dla ostatecznej oceny uzyskanej za pomocą tego modelu.

W rozdziale 4. przedstawiono etapy dokonywania wyboru kryteriów (przede wszystkim określenie listy potencjalnych kryteriów w oparciu o dane literaturowe, grupowanie zbliżonych kryteriów szczegółowych w bardziej ogólne kategorie i selekcja z uwzględnieniem kwestii nakładania się kryteriów), wraz ze szczegółowym opisem wybranych kryteriów, oraz przypisane do nich poziomy ich realizacji.

2.2.2. OCENA PREFERENCJI INTERESARIUSZY

Założono, że dobór wag dla atrybutów uwzględnionych w modelu MCDA do oceny leków sierocych w warunkach polskich powinien opierać się na preferencjach osób zaznajomionych ze specyfiką chorób rzadkich oraz uwzględniać polskie uwarunkowania związane z tymi chorobami. Z tego powodu, jako docelową grupę respondentów, wybrano ekspertów powołanych przez Ministra Zdrowia w grudniu 2018 roku do udziału w zespole do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich [1].

Dobór wag w konstruowanym modelu zdecydowano się oprzeć na sformalizowanej metodzie oceny preferencji w problemach wielokryterialnych. W rozdziale 5. omówiono metody najczęściej stosowane w badaniach preferencji w obszarze zdrowia. Z uwagi na specyfikę bieżącego projektu (ograniczona grupa respondentów), dla modelu MCDA mającego służyć do oceny leków sierocych zdecydowano się na wybór metody PAPRIKA (omówionej szczegółowo we wskazanym rozdziale).

2.2.3. WYNIKI BADANIA PREFERENCJI

W badaniu wzięło udział 16 ekspertów – członków zespołu do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich lub – w przypadku gdy nie było możliwe uzyskanie odpowiedzi na pytania od zaproszonej osoby – osób o charakterystyce zbliżonej do charakterystyki osoby, od której odpowiedzi nie uzyskano. Wszyscy ankietowani odpowiedzieli na komplet pytań umożliwiających określenie ich rankingu priorytetów w zakresie przyjętych kryteriów.

W wyniku badania preferencji uzyskano informację, że najważniejszym z kryteriów w ocenie osób ankietowanych, jeśli pod uwagę brano najwyższy poziom realizacji danego kryterium, jest efekt terapeutyczny. Kolejne kryteria w hierarchii ważności (również porządkowane ze względu na wagę przypisaną najwyższemu poziomowi realizacji danego kryterium) to wpływ na funkcjonowanie rodziny, bezpieczeństwo i koszt inkrementalny. Mniejszą wagę przypisano natomiast rokowaniu i dostępności leczenia, natomiast najmniej istotnym kryterium w ocenie badanych była kwestia docelo-

wej populacji (w kontekście tego, czy jest złożona głównie z dzieci, czy nie).

2.2.4. MODEL MCDA OPRACOWANY W OPARCIU O BADANIE PREFERENCJI

W oparciu o uzyskane wyniki badania preferencji opracowano model oceny leku stosowanego w chorobie rzadkiej nieonkologicznej.

Zestawienie wag cząstkowych dla poszczególnych kryteriów i poziomów ich realizacji zamieszczone zostało w Tabeli 1.

2.2.5. PROPOZYCJA ALGORYTMU OCENY LEKU W RAMACH ANALIZY MCDA

Za pomocą proponowanego algorytmu w ramach oceny interwencji określany jest poziom realizacji kryteriów: efekt terapeutyczny, rokowanie w chorobie, bezpieczeństwo itp., a następnie sumowane są wagi, jakie w badaniu przypisano temu poziomowi (por. Tabela 1). W ten sposób interwencji przypisywana jest jedna wartość punktowa.

Dodatkowo określony został próg odcięcia równy 21,7% (obliczenia opisane w rozdziale 7.), po przekroczeniu którego rekomendowane jest finansowanie, przy czym im wartość przypisana ocenianej interwencji jest większa, tym rekomendacja jest silniejsza.

2.2.6. PROPOZYCJA MIEJSCA MCDA W SYSTEMIE OCENY LEKÓW

W ramach proponowanego przez autorów podejścia analiza MCDA mogłaby stanowić rozszerzenie obecnego procesu oceny zasadności refundacji leków przez agencję HTA

TABELA 1. WAGI PUNKTOWE DLA POSZCZEGÓLNYCH POZIOMÓW REALIZACJI KRYTERIÓW

KRYTERIUM / POZIOM REALIZACJI	ŚREDNIA WAGA
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (wydłużenie życia lub poprawa jakości)	
Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia)	0,0%
1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	15,0%
5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	25,8%
10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	31,9%
15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	38,0%
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania (nieobejmującego nowej terapii)	
30 lat życia w pełnym zdrowiu	0,0%
20 lat życia w pełnym zdrowiu	4,1%
10 lat życia w pełnym zdrowiu	6,2%
1 rok życia w pełnym zdrowiu	8,3%
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)	
Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	0,0%
Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4%
Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	13,7%
Populacja objęta leczeniem	
Mieszana, tj. dorośli i dzieci	0,0%
W większości dzieci	2,6%
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	
Brak wyraźnego korzystnego wpływu na funkcjonowanie	0,0%
Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%
Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	18,3%
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie (tj. bez nowej terapii)	
Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%
Brak ukierunkowanego leczenia	5,8%
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	
ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,0%
ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	6,9%
ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	10,4%
ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	13,3%

w przypadku oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich. Raport oceny technologii medycznych i analiza MCDA, zgodnie z obecnym stanem prawnym, mogłyby zostać ocenione przez AOTMiT, a finalnym etapem procesu

byłaby decyzja Ministra Zdrowia, który oprócz standardowych kryteriów refundacyjnych, mógłby także wziąć pod uwagę wynik analizy MCDA.

03

Procesy refundacji leków sierocych

– przegląd rozwiązań na świecie

Wiele krajów na świecie wprowadziło i stosuje ustawodawstwo dotyczące leków sierocych, w celu wspierania badań, rozwoju i marketingu tych leków [19, 31, 42]. Stany Zjednoczone były pierwszym krajem, który ustanowił krajowe ustawodawstwo dotyczące leków sierocych po uchwaleniu ustawy o lekach sierocych w 1983 r. [10]. Japonia, 10 lat później, wdrożyła przepisy dotyczące leków sierocych w 1993 r. [1,40]. Australia była również jednym z pierwszych krajów, w których opracowano przepisy dotyczące leków sierocych; australijska Therapeutic Goods Act 1990 została zmieniona w 1997 r. wraz z pełną australijską polityką dotyczącą leków sierocych [3]. Zaś w 2000 r. wdrożono prawodawstwo UE (rozporządzenie (WE) nr 141/2000) dotyczące leków sierocych. EMA przyznaje status leku sierociego (ang. *orphan designation*), jeśli jego sponsor może wykazać, że:

- a.** produkt ten jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia choroby zagrażającej życiu, przewlekłej, upośledzającej (lub powodującej postępujący ubytek zdrowia), występującej u nie więcej niż 5 na 10 000 osób w UE, w chwili gdy przedkładany jest wniosek, lub że jest on przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia choroby zagrażającej życiu, przewlekłej, upośledzającej (lub powodującej postępujący ubytek zdrowia), występującej w UE, i że bez odpowiednich zachęt nie wydaje się możliwe, aby wprowadzanie na rynek produktu leczniczego w UE wygenerowało wystarczający zwrot poniesionych kosztów inwestycji; oraz
- b.** nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danej choroby, oficjalnie dopuszczona na terytorium UE lub też, jeśli taka metoda istnieje, to produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści pacjentom cierpiącym na ten stan chorobowy².

Drugim kluczowym aktem prawnym dotyczącym chorób rzadkich jest Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie chorób rzadkich [4]. Przywołany dokument konkretyzuje kierunki działań państw członkowskich UE wobec chorób rzadkich, jego celem jest ich opis i klasyfikacja oraz próba ułatwienia i ujednolicenia działań w zakresie diagnozy i leczenia pacjenta dotkniętego chorobą rzadką.

Jednocześnie trzeba zaznaczyć, że kierunki czy szczegóły regulacji systemów refundacyjnych, zasad i kryteriów podejmowania decyzji, dla chorób rzadkich czy ich finansowania są nadal tylko w gestii krajów członkowskich. Procesy refundacyjno-cenowe dla leków w wielu krajach na świecie zostały ukształtowane w poprzednim wieku i wraz z reformami systemów ochrony zdrowia przechodzą transformację. Dyrektywa Transparentności reguluje zakres podstawowych zasad tworzenia i funkcjonowania systemów refundacyjnych dla leków w krajach EU, a ocena technologii medycznych stała się jednym z podstawowych narzędzi do oceny technologii lekowych dla przyjętych kryteriów refundacyjnych. W zależności od kraju, agencje oceny technologii medycznych i płatnicy stosują różne podejścia do oceny zasadności refundacji leków ogólnie, także sierocych. Na całym świecie toczą się dyskusje zarówno wśród klinicystów czy naukowców – lecz przede wszystkim wśród decydentów – o różnicach czy konieczności zróżnicowania oceny leków w chorobach rzadkich *versus* powszechnych. Niektóre kraje testują lub przeprowadzają pilotaże dotyczące wypracowania metod oceny leków sierocych, a wybrane z nich wprowadzają odrębne regulacje dla leków sierocych, w tym także oparte na analizie wielokryterialnej (lub rozwiązaniach zbliżonych do analizy wielokryterialnej).

² Zgodnie z jego art. 8, jeśli produkt leczniczy zostaje uznany za sieroczy, to UE i państwa członkowskie przez okres 10 lat nie przyjmą innego wniosku. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i okres ochrony mogą zostać skrócone do 6 lat, jeżeli pod koniec piątego roku, w oparciu o dostępne dowody, zostanie ustalone, że produkt jest zyskowny w odpowiednim stopniu, i że w związku z tym, utrzymywanie wyłączności na rynku nie jest uzasadnione.



RYСУNEK 1. KRAJE, KTÓRE PRZYJĘŁY NARODOWĄ STRATEGIĘ (PLAN DLA CHORÓB RZADKICH) WG EUROPLAN 2012–2015

W celu oceny procesów refundacyjnych dla leków sierocych w innych niż Polska krajach wykonano przegląd literatury, stron krajowych agencji HTA i ministerstw zdrowia oraz doniesień medialnych. Wzięto pod uwagę kraje Unii Europejskiej (poza Polską), Austrię, Kanadę, Nową Zelandię oraz Stany Zjednoczone Ameryki Północnej. W przeprowadzonym przeglądzie zwrócono szczególną uwagę na próby wykorzystania MCDA w procesie decyzyjnym dotyczącym refundacji leków sierocych.

Rozwiązania refundacyjne dla leków sierocych mogą być przedstawione w dwóch wymiarach – metody oceny leków sierocych w odniesieniu do chorób powszechnych oraz preferencji w traktowaniu leków sierocych pod względem organizacyjno-technicznym (zwolnienie z konieczności składania pełnego HTA, wprowadzenie mechanizmów czysto finansowych itp.). Większość ocenianych krajów do tej pory nie wprowadziła żadnych rozwiązań w zakresie oceny leków sierocych, oprócz zniesienia lub ograniczenia wyników analizy ekonomicz-

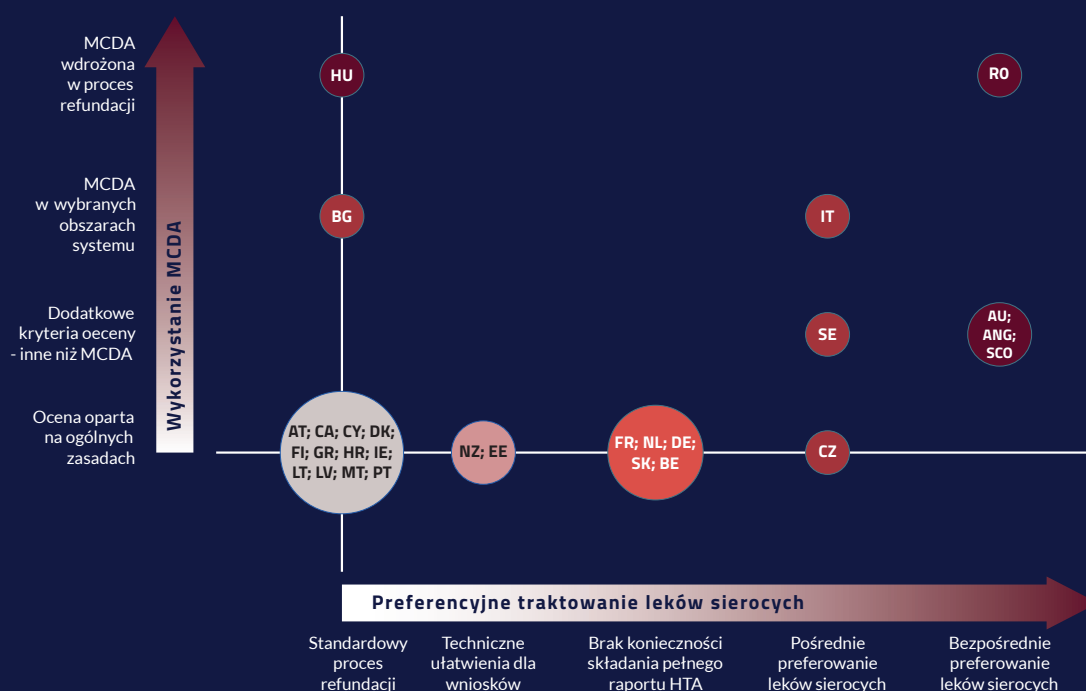
nej. W wybranych krajach zaczyna się wprowadzać odrębne kryteria czy elementy MCDA do systemu refundacji. Obecnie, jedynie w dwóch państwach – Rumunii i w Bułgarii – MCDA jest stosowane w pełnym wymiarze.

W Rumunii zostały wprowadzone odrębne ścieżki dla leków stosowanych w chorobach rzadkich (dla leków o statusie leku sierocego lub bez niego) i powszechnych. W przypadku leków o statusie leku sierocego, nadawanego przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*), warunkiem wystarczającym do przyznania pozytywnej rekomendacji finansowania jest sam fakt refundacji leku w kilku innych państwach UE. W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich, które nie mają przyznanego przez EMA statusu leku sierocego, dodatkowe punkty w ramach przeprowadzanej oceny uzyskują interwencje, które pomimo nieuzyskania lub utraty tego statusu w danym wskazaniu, spełniają kryteria leku sierocego zgodnie z wymogami EMA

(np. w przypadku zawężonego wskazania) i dodatkowo stanowią jedyną dostępną opcję terapeutyczną. W takim przypadku interwencja może też mieć przyznane kolejne dodatkowe punkty, jeśli dotyczy wskazania o bardzo złym rokowaniu (oczekiwane przeżycie poniżej 12 miesięcy) i w sytuacji, gdy pozwala na przedłużenie życia o co najmniej 3 miesiące.

W przypadku Bułgarii wprowadzono MCDA dla wszystkich leków (por. rozdział 14.3). Chociaż leki sieroce mogą uzyskać punkty za brak alternatywnej technologii w rozpatrywanym wskazaniu, to jednocześnie mają bardzo ograniczone możliwości uzyskania wysokiej liczby punktów w części związanej z kwestiami ekonomicznymi i w zakresie obciążenia społecznego związanego z chorobą [27]. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wykonane dla analizowanych krajów w zakresie miejsca zastosowania oceny wielokryterialnej w procesie refundacyjnym (uwzględniono te kraje, w których są stosowane MCDA lub rozwiązanie zbliżone, np. analiza

RYСУNEK 2. PODSUMOWANIE METOD OCENY LEKÓW SIEROCYCH W PROCESACH REFUNDACYJNYCH NA ŚWIECIE



z uwzględnieniem szeregu kryteriów bez nadanych wag).

W sposób pośredni refundacja leków stosowanych w chorobach rzadkich jest wspierana w Szwecji, we Włoszech i w Czechach.

W Szwecji decyzja refundacyjna podejmowana jest w oparciu o 3 kryteria – efektywności kosztowej towarzyszą kryteria równości i sprawiedliwości społecznej. Dostęp do interwencji stosowanych w terapii chorób rzadkich wpisuje się w zakres realizowania tych wartości społecznych i dotychczasowy przebieg procesów refundacyjnych wskazuje, że faktycznie w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich ocena opłacalności jest bardziej elastyczna [10, 28].

Również we Włoszech, w oparciu o podobnie określone priorytety, leki stosowane w chorobach rzadkich są traktowane w pewien sposób preferencyjnie. W tym państwie podstawowym kryterium umożliwiającym uzyskanie refundacji jest fakt, że lek odpowiada na niezaspokojone potrzeby. Jeśli lek stanowi pierwszą terapię w danym wskazaniu, to jest to wystarczający argument dla jego refundacji [28–30]

Rozwiązanie to, choć nie wyróżnia leków stosowanych w chorobach rzadkich *per se*, ma szcze-

gólne znaczenie właśnie w przypadku tej grupy leków, to one bowiem często stanowią jedyną dostępną opcję w konkretnym wskazaniu.

Odmienne określanie priorytetów stanowią natomiast ułatwienie w uzyskaniu refundacji dla leku stosowanego w chorobie rzadkiej w Czechach. W tym państwie premiowana jest innowacyjność – leki o wysokiej innowacyjności otrzymują tymczasową decyzję refundacyjną na 2–3 lata, bez konieczności wykazywania efektywności kosztowej. System oceny w Czechach pośrednio wspiera leki sieroce, lecz głównym ogranicznikiem jest wprowadzenie ogólnego poziomu budżetu.

Osobnego komentarza wymaga także rozwiązanie stosowane na Węgrzech. W tym państwie analiza MCDA jest stosowana w ocenie interwencji medycznych, jednak dotyczy to wyłącznie wysokospecjalistycznych technologii stosowanych w szpitalach, i nie obejmuje technologii lekowych. Do wniosku o refundację danej technologii medycznej, oprócz analizy MCDA, dołącza się pełny raport HTA – wraz z oszacowaniem wyniku opłacalności, a także szczegółową analizą kosztów [32–34]

Szczegóły dotyczące kryteriów MCDA, stosowanych w ramach tego systemu, zestawione zostały w aneksie (rozdział 14.13).

TABELA 2. PODSUMOWANIE MIEJSCA ZASTOSOWANIA ANALIZY WIELOKRYTERIALNEJ W PROCESACH REFUNDACYJNYCH W WYBRANYCH KRAJACH

KRAJ	MIEJSCE OCENY WIELOKRYTERIALNEJ W PROCESIE OCENY LEKÓW/ PROCESIE REFUNDACYJNYM
Bułgaria	Ocena wielokryterialna jest stosowana jako podstawowa ocena. Produkt leczniczy zostaje wpisany na listę leków refundowanych, jeśli zostanie mu przyznanych co najmniej 60 punktów.
Rumunia	Ocena wielokryterialna jest stosowana jako podstawowa ocena. Produkt leczniczy uzyskuje pozytywną rekomendację, jeśli zostanie mu przyznanych co najmniej 60 punktów – rekomendacja warunkowa, lub co najmniej 80 punktów – rekomendacja bezwarunkowa.
Nowa Zelandia	W ramach pilotażowego programu istniała możliwość ubiegania się o refundację w ramach odrębnej ścieżki refundacji z dedykowanym budżetem, ocena zasadności refundacji następowała według kryteriów zdefiniowanych w tym programie.
Anglia	Odrębny proces dla technologii wysokospecjalistycznych (z uwzględnieniem leków sierocych), zdefiniowane dla leków wysokospecjalistycznych kryteria brane są pod uwagę jako element decyzji agencji HTA.
Szkocja	Odrębna procedura dla leków sierocych: jeżeli rekomendacja agencji HTA wydana w standardowym procesie refundacyjnym jest negatywna, podmiot odpowiedzialny może zawnieść o ocenę leku przez PACE, co wydłuża proces oceny i wydania finalnej rekomendacji. Odrębna procedura dla leków ultrasierocych: wstępny proces oceny leku rozpoczyna się jeszcze przed złożeniem wniosku refundacyjnego, finalna rekomendacja agencji HTA wydawana na podstawie odrębnych kryteriów, ściśle dedykowanym lekom ultrasierocym.
USA	Odrębne podejście do oceny leków sierocych w ocenie farmakoekonomicznej dokonywanej przez instytut ICER (<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>).
Włochy (Lombardia)	MCDA wdrożono w Lombardii, jednym z regionów Włoch, jako narzędzie uzupełniające i wzmacniające program oceny technologii medycznych.
Australia	Program odnoszący się do chorób rzadkich z wyodrębnionym budżetem na finansowanie leków sierocych, w którym finansowane mogą być leki sieroce ocenione przez PBAC w standardowy sposób, jednak z powodów przekroczenia współczynników opłacalności otrzymały negatywną rekomendację Agencji.

04

Wybór kryteriów dla analizy MCDA

Celem, jaki stawiano sobie w dyskursie dotyczącym wyboru kryteriów oceny leków sierocych, było stworzenie modelu MCDA, który umożliwia:

- » transparentną i systematyczną analizę problemu decyzyjnego, uwzględniającą wiele kryteriów, co ułatwia obranie szerszej perspektywy przez decydenta;
- » wyjście w ocenie i podejmowaniu decyzji poza sztywne ramy HTA, w tym także poza aspekt opłacalności, i uwzględnienie w ocenie oraz decyzji refundacyjnej innych ważnych czynników, takich jak na przykład: równość w dostępie do leczenia, rzadkość i ciężkość choroby, korzyści dla świadczeniodawców i ich bliskich, które w tradycyjnych analizach HTA są trudne do uchwycenia i właściwego ich zaakcentowania.

Wybór kryteriów realizowany był w następujących krokach:

1. Przegląd rozwiązań stosowanych w innych państwach i systematyczny przegląd publikacji związanych z MCDA dla chorób rzadkich. Szczegółowy opis obu przeglądów i ich wyników znajduje się w załączniku (rozdział 12. i 14.).
2. Stworzenie bazy definicji poszczególnych kryteriów występujących w literaturze.
3. Pogrupowanie odnalezionych kryteriów szczegółowych w główne kategorie.
4. Wykluczenie kryteriów powtarzających się.
5. Wybór listy kryteriów do dalszych rozważań dokonany metodą delficką, wraz z omówieniem nakładania się kryteriów i/ lub ich definicji przez roboczą grupę ekspertów biorących udział w projekcie.
6. Walidacja określonej w poprzednim kroku listy kryteriów poprzez przypisywanie wag poszczególnym kryteriom przez członków w/w grupy roboczej (metodą PAPRIKA, omówienie metody przedstawiono

w rozdziale 5), co umożliwiło doprecyzowanie definicji kryteriów i poziomów ich realizacji.

Zbiór potencjalnych kryteriów do zastosowania w ramach modelu został zidentyfikowany na podstawie przeglądu publikacji dotyczących metodologicznych aspektów MCDA w podejmowaniu decyzji związanych z opieką zdrowotną.

Każde kryterium osobno i cały zestaw zostały kompleksowo przeanalizowane przez zespół projektowy w celu zachowania metodologicznych zasad MCDA dotyczących braku nadmiarowości, niezależności, łatwości zastosowania i kompletności kryteriów. Lista ogólnych kryteriów zaproponowanych w literaturze dla różnych kontekstów decyzyjnych została uzupełniona kryteriami dotyczącymi aspektów istotnych dla decydentów i pacjentów z chorobami rzadkimi oraz porównana z polskimi kryteriami refundacyjnymi. Na przykład, w celu uwzględnienia wpływu nowej terapii na funkcjonowanie pacjenta i jego rodziny w ujęciu szerszym niż w analizach HTA oraz umożliwienia przyznania pierwszeństwa populacji dziecięcej (zgodnie z priorytetami zdrowotnymi Ministra Zdrowia w Polsce)³, w procesie decyzyjnym dotyczącym refundacji leków sierocych odpowiednie kryteria odzwierciedlające te wartości zostały uwzględnione w ramach proponowanego modelu.

Największą trudność w ustaleniu kryteriów dla konstruowanej MCDA stanowiła możliwość występowania kryteriów nakładających się lub zależnych od siebie. Mowa tu o sytuacji, w której ta sama cecha technologii medycznej może wpłynąć na ocenę uzyskaną dla kilku kryteriów jednocześnie, a więc może być całkowicie lub częściowo dublowana. Przykładem takiej cechy

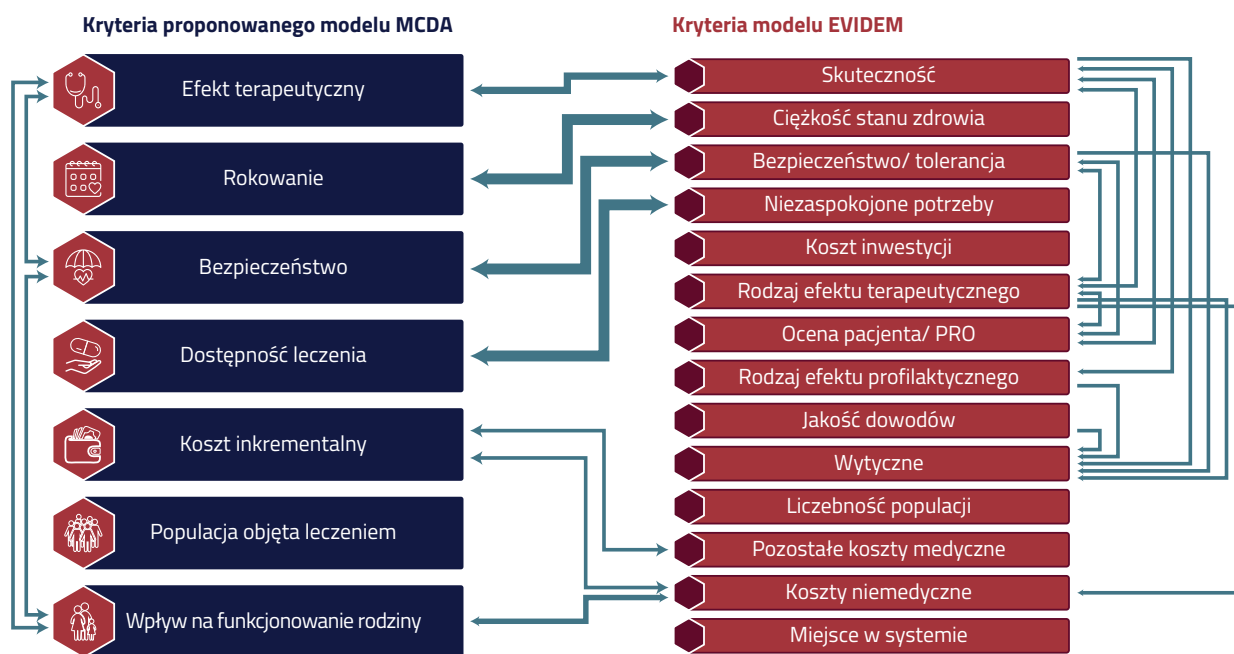
³ <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180000469>

jest innowacyjność, która może być oceniana jako niezależne kryterium, ale ma ona też wpływ na skuteczność leku, jego profil bezpieczeństwa lub sposób (wygodę) stosowania. Mając na uwadze tę kwestię, w przeprowadzonych pracach szczególną wagę przykładano właśnie do starannego dobrania kryteriów w taki sposób, aby były one od siebie możliwie niezależne. Dobór kryteriów został poprzedzony szeroką dyskusją na temat ich złożoności i istotności oraz wpływu na pozostałe elementy modelu. Kryteria postrzegane jako odzwierciedlające tę samą lub w pewnym stopniu wspólną wartość zostały zastąpione jednym lub kilkoma kryteriami, ale niezależnymi od siebie, tak aby uniknąć podwójnej oceny.

W kontekście nakładania się na siebie kryteriów oceny warto zwrócić uwagę na model EVIDEM szerzej opisany w rozdziale 12.4.1. Częściowe nakładanie się na siebie kryteriów

oceny w tym modelu, pomimo jego popularności zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych, było głównym powodem, dla którego nie zdecydowano się na wykorzystanie tego narzędzia w niniejszym opracowaniu. W ramach modelu EVIDEM uwzględniono na przykład oddzielnie ocenę skuteczności i fakt, że dana technologia jest uwzględniona w wytycznych klinicznych, podczas gdy wytyczne są tworzone przede wszystkim w oparciu o wyniki skuteczności. Więcej szczegółów dotyczących tego modelu przedstawiono w rozdziale 12.8.1.

Pod uwagę wzięto także kwestię oddzielenia kosztów od efektów zdrowotnych, na co zwrócono uwagę w kontekście wyników przeglądu danych literaturowych, co powinno pozwolić na zwiększenie elastyczności i przejrzystości modelu.



Grobuść strzałek na wykresie oznacza postrzeganą siłę zależności pomiędzy kryteriami (ocena własna).

RYСУNEK 3. UPROSZCZONY SCHEMAT ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY KRYTERIAMI W MODELU EVIDEM

Ostatecznie sformułowano opis poszczególnych kryteriów, aby doprecyzować ich zakres i zapewnić ich właściwe zrozumienie, które jest kluczowe przy badaniu preferencji. W szczególności zestaw wybranych kryteriów został dostosowany do kontekstu podejmowania decyzji w obszarze chorób rzadkich, aby odzwierciedlić specyfikę tego obszaru terapeutycznego i sytuację populacji pacjentów z tymi chorobami w Polsce.

Również poziom realizacji dla poszczególnych kryteriów powinny być odpowiednio dobrane, tak by z jednej strony opisywać zakres realnie osiągniętych wyników, z drugiej, by uczestnicy badania preferencji mieli pełną wiedzę o porównywanych elementach. W szczególności należy zauważyć, że w przypadku modelu EVIDEM poszczególne kryteria (np. skuteczność) nie mają zdefiniowanych poziomów realizacji.

4.1. Przegląd systematyczny kryteriów w modelach MCDA

4.1.1. CEL I METODYKA PRZEGLĄDU

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono analizę modeli MCDA opisywanych w literaturze, z uwzględnieniem szczegółowych kryteriów, ich definicji oraz metod ważenia. Położono nacisk na badania ukierunkowane na projektowanie i praktyczną implementację modelu w procesach decyzyjnych.

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono w marcu 2019 roku (aktualizacja – luty 2020) w czterech bazach naukowych: MEDLINE (Pubmed), EBSCO HOST, EMBASE i Web

of Science. Strategia wyszukiwania była ukierunkowana na poszukiwanie informacji dotyczących zastosowania MCDA w analizach HTA i procesach refundacyjnych leków sierocych, jak również na zebranie informacji na temat zagadnień związanych z metodyką przy tworzeniu różnych modeli MCDA.

W wyniku wstępnego przeszukania elektronicznych baz danych odnaleziono łącznie 212 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 125 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniły ostatecznie 42 opracowania, w tym 30 publikacji pełnotekstowych oraz 12 abstraktów, zawierających informacje o zastosowaniu MCDA w procesie refundacji lub w analizach HTA dotyczących chorób rzadkich lub leków sierocych. Szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeglądu zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

4.1.2. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Z 42 opracowań [17, 21–61] włączonych do przeglądu, 33 opublikowano po 2015 roku (najstarsza publikacja pochodzi z 2011 roku), co świadczy o tym, że MCDA stanowi nowość w procesie podejmowania decyzji w obszarze leków stosowanych w chorobach rzadkich. Sześć spośród tych prac, to przeglądy systematyczne, których ocenę ograniczono do podstawowego podsumowania i weryfikacji referencji w celu ewentualnego zakwalifikowania do własnego przeglądu.

W 19 pracach jednym z głównych celów było zdefiniowanie najbardziej istotnych kryteriów MCDA [17, 22–26, 29, 30, 33, 34, 37, 40, 43, 44, 47, 48, 54, 59, 61].

W 19 publikacjach modele MCDA bazowały w głównej mierze na kryteriach EVIDEM (ang. *Evidence and Values: Impact on Decision Making*) [24, 27–29, 33–36, 43, 45–52, 58, 62].

EVIDEM jest ogólnie dostępnym narzędziem opracowanym w 2008 roku w Kanadzie w celu umożliwienia decydentom przejrzystej i holistycznej oceny wartości dodanej opiniowanej interwencji medycznej, struktura modelu EVIDEM opisana została w aneksie (11.5.1) [113].

Wśród 36 prac oryginalnych (tj. bez uwzględniania przeglądów systematycznych) do najczęściej wykorzystywanych kryteriów w modelach MCDA należały:

- » ciężkość choroby / prognoza przeżycia / choroba zagrażająca życiu przedstawione w 35 publikacjach [18, 25, 32–47, 50–61, 64, 66, 68, 70, 71]
- » relatywna skuteczność / efekt terapeutyczny opisane w 33 publikacjach [21, 27, 34–49, 51–61, 66, 68, 70, 71];
- » niezaspokojone potrzeby (*unmet needs*) / dostępność do terapii alternatywnych przedstawione w 30 publikacjach [19–21, 27, 35–40, 42–48, 53–61, 66, 68, 70, 71];

- » relatywne bezpieczeństwo / tolerancja terapii przedstawione w 29 publikacjach [19–21, 27, 35–39, 43–48, 51–61, 66, 68, 70];
- » jakość dowodów naukowych zaprezentowane w 26 publikacjach [19–21, 27, 34, 35, 37–39, 43–46, 48, 53–61, 66, 70, 71];
- » relatywne/bezwzględne koszty (medyczne / niemedyczne) interwencji / analiza wpływu na budżet uwzględnione w 26 publikacjach [19–21, 27, 35, 37–39, 41, 43–46, 48, 51–55, 57–60, 66, 68, 70];
- » wielkość populacji docelowej przedstawione w 19 publikacjach [19–21, 34, 35, 37–40, 42–46, 48, 53, 57, 64, 66].

W 28 publikacjach przedstawiono wyniki dotyczące przydziału poszczególnych wartości wag [20, 21, 27, 34, 36–39, 41, 43–49, 51, 52, 54–59, 61, 66, 68, 70]. Poszczególne kryteria modelu uzyskiwały różne wagi w konkretnych modelach. Do kryteriów znajdujących się najwyżej w hierarchii ważności zaliczyć należy: ciężkość choroby / obciążenie chorobą i skuteczność terapii / relatywna skuteczność / efekt terapeutyczny (w przeważającej większości opracowań te kryteria mieściły się w pierwszej trójce najważniejszych atrybutów). Do pozostałych kryteriów, które również były określo-

RYСУNEK 4. KRYTERIA OCENY LEKÓW W PUBLIKACJACH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU LITERATURY



ne stosunkowo wysoko w hierarchii ważności, należały: niezaspokojone potrzeby medyczne (ang. *unmet medical need*) np. brak alternatywnych terapii, jakość / siła dowodów naukowych dotyczących skuteczności; bezpieczeństwo / tolerancja leczenia oraz koszty terapii (kryteria te mieściły się w pierwszej trójce najważniejszych atrybutów w ok. 25–30% opracowań, które raportowały stosowne wyniki). W dwóch opracowaniach – Baran-Kooiker 2019 [21] i Wagner 2017 [44] ocena preferencji poszczególnych kryteriów różniła się w zależności od państwa, z którego pochodzili ankietowani.

4.1.3. WNIOSKI Z PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DLA WYBORU KRYTERIÓW

Stworzenie jednego uniwersalnego globalnego modelu dla wszystkich chorób czy możliwego do zastosowania w każdych warunkach nie jest możliwe chociażby z uwagi na zróżnicowanie kryteriów refundacyjnych, różnorodność konstrukcji systemów zdrowotnych, uwarunkowań epidemiologicznych czy finansowych poszczególnych państw. Wnioski z przeglądu wskazują na poszukiwanie zbliżonych modeli lub ich wariacji (np. Evidem) w różnych krajach.

O rosnącej popularności wielokryterialnej analizy decyzyjnej w ocenie leków może świadczyć rosnąca liczba publikacji zarówno tych odnoszących się do metodyki opracowań modeli MCDA, jak i jej zastosowań. Wiele rozwiązań prezentowanych w publikacjach naukowych dotyczących MCDA wskazuje na możliwość różnorodnego podejścia do tego tematu, lecz wyłaniają się także elementy wspólne. Najczęściej stosowane kryteria w modelach MCDA odnosiły się do 7 domen:

1. efektu terapeutycznego,
2. ciężkości choroby,

3. bezpieczeństwa,
4. kosztów,
5. niezaspokojonych potrzeb,
6. jakości dowodów naukowych,
7. wielkości populacji.

Rzadziej kryteria obejmowały wpływ ocenianego produktu na funkcjonowanie w społeczeństwie pacjenta i opiekunów, skomplikowanie procesu produkcyjnego czy ocenę leku po zarejestrowaniu. Istotnym elementem pozwalającym na rozwój modeli MCDA jest ich implementacja w postaci rozwiązań pilotażowych przy wsparciu i zainteresowaniu wszystkich stron oraz dzieleniu się doświadczeniami.

Jednym z największych wyzwań stojących przed twórcami modeli analizy wielokryterialnej jest niewątpliwie dobór rozłącznych kryteriów w sposób transparentny i w drodze konsensusu, wraz z omówieniem ich ograniczeń. Ilość domen oraz kryteriów powinna być ograniczona liczbowo, lecz także winna obejmować kryteria istotne z punktu widzenia decydenta. Istotnym wydaje się również bezwzględne oddzielenie wartości badanej interwencji medycznej od jej kosztów, co powinno pozwolić na zwiększenie elastyczności i przejrzystości modelu.

4.2. Wybrane kryteria oceny leków

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury (por. rozdział 12.) oraz w wyniku dyskusji ekspertów metodą delficką wraz z omówieniem nakładania się kryteriów i/lub ich definicji wybrana została lista kryteriów do uwzględnienia w opracowywanym modelu.



RYСУNEK 5. ZESTAWIENIE KRYTERIÓW OCENY LEKÓW SIEROCYCH W MODELU MCDA

Ostatecznie zastosowano siedem kryteriów / atrybutów: efekt terapeutyczny (w porównaniu z obecnym standardem); bezpieczeństwo (w porównaniu z obecnym standardem); rokowanie (przy obecnie dostępnych metodach leczenia); wpływ na funkcjonowanie rodziny / opiekunów; dostępność aktywnego leczenia; czy terapia dotyczy głównie dzieci; oraz inkrementalny koszt leczenia rocznie (w porównaniu z obecnym standardem).

W Tabeli 3 przedstawiono listę tych kryteriów oraz krótkie uzasadnienie ich włączenia do modelu.

Na uwagę zasługują dwa kryteria pominięte w toku przeprowadzonych prac. W modelu nie uwzględniono kryterium dotyczącego precyzji oszacowań efektu terapeutycznego uzyskiwa-

nego w wyniku zastosowania nowej terapii. To kryterium pominięto ze względu na specyfikę chorób rzadkich, w których wnioskowanie niemal zawsze odbywa się w oparciu o dowody o ograniczonej pewności lub efekty o wysokiej niepewności. Tym samym, wprowadzenie tego kryterium nie różnicowałoby między sobą poszczególnych leków sierocych i, jako nadmiarowe, nie zostało włączone do proponowanej skali.

Podobne uzasadnienie ma pominięcie w rozważanych kryteriach elementu wielkości populacji. Z definicji, w przypadku chorób rzadkich, rozważane są tylko małe grupy pacjentów, w związku z czym, by uniknąć nadmiarowości przez wprowadzenie kryterium nieróżnicującego poszczególnych interwencji, liczebność populacji nie została uwzględniona. Ponadto, wraz ze spadkiem liczebności

TABELA 3. KRYTERIA OCENY LEKÓW SIEROCYCH W PROPONOWANYM MODELU

ZAKRES OCENY	OPIS I UWAGI	MIEJSCE W INNYCH MODELACH MCDA
Efekt terapeutyczny		
Ocenie podlega dodatkowy efekt terapeutyczny wyrażany w zyskanych latach życia w pełnym zdrowiu, uzyskany przez zastosowanie nowej terapii w miejsce najlepszego dostępnego leczenia (różnica QALY).	Cel uwzględnienia w modelu: dążenie do maksymalizacji efektu terapeutycznego.	Relatywna skuteczność / efekt terapeutyczny to najczęściej wykorzystywane kryterium w modelach MCDA w przeprowadzonym przeglądzie.
Wynik mierzony w odniesieniu do najlepszego dostępnego leczenia, ponieważ ocena terapii dokonywana jest zwykle w kontekście istniejącej praktyki.	Interwencji o wyższym efekcie terapeutycznym przypisywany jest wyższy poziom realizacji. <i>Włączenie tego kryterium do modelu pozwoli na odniesienie standardowej miary, jaką jest różnica QALY, do pozostałych cech nowej terapii ujętych w modelu, tj. do zmierzenia, na ile odpowiadanie na niezaspokojone potrzeby medyczne jest ważne w relacji do uzyskanej różnicy QALY.</i>	
Bezpieczeństwo		
Ocenie podlega względne ryzyko zdarzeń niepożądanych wymagających zaangażowania personelu medycznego, związanych z nową terapią w porównaniu do najlepszego dostępnego leczenia.	Cel uwzględnienia w modelu: dążenie do maksymalizacji bezpieczeństwa leczenia.	Relatywne bezpieczeństwo / tolerancja terapii było kryterium uwzględnianym w większości opracowań w przeglądzie.
Wynik mierzony w odniesieniu do najlepszego dostępnego leczenia, ponieważ ocena terapii dokonywana jest zwykle w kontekście istniejącej praktyki.	Interwencji o lepszym profilu bezpieczeństwa przypisywany jest wyższy poziom realizacji.	
Rokowanie dla najlepszego dostępnego leczenia		
Ocenie podlega rokowanie określone przez liczbę lat w pełnym zdrowiu u pacjentów, u których stosowane jest najlepsze dostępne leczenie (wynik QALY w ramieniu najlepszej dostępnej terapii).	Cel uwzględnienia w modelu: dążenie do poprawy stanu zdrowia w pierwszej kolejności tych, którzy są w najgorszym położeniu.	Ciężkość choroby / prognoza przeżycia / choroba zagrażająca życiu było kryterium brany pod uwagę w większości opracowań w przeglądzie.
	Interwencji dla pacjentów z cięższą chorobą przypisywany jest wyższy poziom realizacji niż interwencji dla pacjentów, których choroba ma łagodniejszy przebieg.	
	W celu uniknięcia dublowania w modelu kryterium należy rozpatrywać niezależnie od ograniczeń wynikających z niezaspokojonych potrzeb w ocenianej populacji.	
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie		
Ocenie podlega dostępność skutecznego i bezpiecznego leczenia określana w kontekście istniejącej praktyki.	Cel uwzględnienia w modelu: dążenie do poprawy stanu zdrowia w pierwszej kolejności u pacjentów z ograniczonym dostępem do alternatywnego leczenia.	Niezaspokojone potrzeby (<i>unmet needs</i>) / dostępność do terapii alternatywnych było kryterium w większości opracowań w przeglądzie
	Interwencji dla pacjentów, dla których obecnie nie istnieją możliwości leczenia lub są bardzo ograniczone, przypisywany jest wyższy poziom realizacji niż interwencji dla pacjentów, dla których dostępne jest alternatywne leczenie.	

ZAKRES OCENY	OPIS I UWAGI	MIEJSCE W INNYCH MODELACH MCDA
Wpływ nowej terapii na funkcjonowanie rodziny		
Ocenie podlega względny wpływ nowej terapii na funkcjonowanie rodziny w szerokim ujęciu, w tym ekonomiczne (m.in. utracone dni pracy, niższa produktywność), psychologiczne i społeczne (m.in. stygmatyzacja) obciążenie chorobą.	Cel uwzględnienia w modelu: dążenie do maksymalizacji korzyści w szerokim ujęciu. Interwencji, której zastosowanie poprawia funkcjonowanie rodziny w większym stopniu, przypisywany jest wyższy poziom realizacji niż interwencji, która ma mniej korzystny wpływ na funkcjonowanie rodziny.	Kryterium wykorzystywane w kilku pracach w odnalezionym przeglądzie, wyłącznie w odniesieniu do aspektów ekonomicznych (utrata produktywności). Elementy związane z wpływem choroby i leczenia na funkcjonowanie rodziny mogą być jednak w alternatywnie skonstruowanych modelach oceniane np. w kontekście ciężkości choroby (możliwość takiej interpretacji wskazano np. w modelu EVIDEM).
Wynik mierzony w odniesieniu do najlepszego dostępnego leczenia, ponieważ ocena terapii dokonywana jest zwykle w kontekście istniejącej praktyki.	<i>W celu uniknięcia dublowania w modelu kryterium dotyczy wpływu leczenia na funkcjonowanie pacjenta i jego rodziny z wyłączeniem efektu terapeutycznego.</i>	
Populacja objęta leczeniem		
Ocenie podlega, czy leczenie dotyczy populacji pediatrycznej.	Cel uwzględnienia w modelu: zapewnienie szczególnej ochrony dzieciom. <i>Kryterium uwzględniono w celu umożliwienia ewentualnego przyznania pierwszeństwa w procesie refundacyjnym lekom stosowanym w populacji pediatrycznej (w zgodzie z zapisami Art. 68 Konstytucji RP wskazującej na konieczność zapewnienia szczególnej opieki m.in. dzieciom).</i>	Kryterium nie występowało w odnalezionych opracowaniach, jednak może być uwzględnione np. w modelu EVIDEM (w kategorii specjalne priorytety).
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta		
Oceniana jest różnica średnich rocznych kosztów terapii przypadających na jednego pacjenta.	Cel uwzględnienia w modelu: minimalizacja kosztów. Interwencji tańszej przypisywany jest wyższy poziom realizacji niż interwencji droższej.	Relatywne koszty (medyczne / niemedyczne) interwencji / analiza wpływu na budżet były uwzględniane w ok. połowie odnalezionych opracowań
Wynik mierzony w odniesieniu do najlepszej dostępnej terapii, ponieważ ocena terapii dokonywana jest zwykle w kontekście istniejącej praktyki.	<i>Aby ułatwić ocenę i interpretację dla tego kryterium, wykorzystano koszt roczny przypadający na jednego pacjenta. W przypadku uwzględnienia kosztu łącznego, duży koszt mógłby stanowić zarówno argument przeciwko (duże obciążenie budżetu), jak i za nową terapią (duży koszt może oznaczać liczną populację, a więc wielu beneficjentów). Z kolei uwzględnienie inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności mogłoby sprawiać trudności w interpretacji.</i> <i>Włączenie tego kryterium do modelu pozwoli na odniesienie standardowej miary, jaką jest różnica kosztów terapii, do pozostałych cech nowej terapii ujętych w modelu.</i>	

populacji, gotowość do płacenia (WTP, ang. *willingness to pay*) za jednostkę efektu może rosnąć (ceny leków są negatywnie skorelowane z wielkością populacji [73, 74]). To może

prowadzić do zależności pomiędzy liczebnością populacji a ustalaniem hierarchii ważności pomiędzy wielkością efektu terapeutycznego i kosztem terapii jednego pacjenta.

Opierając się na podobnych przesłankach, wykluczono wielkość całkowitego wpływu na budżet jako atrybut, ponieważ może to doprowadzić do dezorientacji respondentów. Duży wpływ na budżet może oznaczać albo wysoki koszt na jednego pacjenta (co zmniejsza atrakcyjność technologii), albo dużą liczbę leczonych pacjentów – i przez to możliwość uzyskania efektów zdrowotnych w tej populacji (co zwiększa atrakcyjność technologii).

Ze względu na zachowanie niezależności nie uwzględniono inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

4.3. Podsumowanie

Finalny zestaw kryteriów, który został przygotowany do oceny zasadności finansowania leków w chorobach rzadkich w Polsce w ramach niniejszej

TABELA 4. WYBRANE KRYTERIA I ICH POZIOMY REALIZACJI MCDA

KRYTERIUM	POZIOMY REALIZACJI (MOŻLIWE ODPOWIEDZI)	OBJAŚNIENIE W MATERIAŁACH DLA INTERESARIUSZY
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości)	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia) 1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia) 5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia) 10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia) 15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	Efekt mierzony jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia (bez doprecyzowywania, czy jest to np. leczenie ukierunkowane czy objawowe czy też brak jakiegokolwiek leczenia, tj. naturalny przebieg choroby). Innymi słowy – efekt wyraża, ile pacjenci uzyskają dodatkowo w porównaniu do stanu obecnego. Efekt mierzony jest w tzw. latach życia w pełnym zdrowiu. Rok życia w pełnym zdrowiu to rok życia bez żadnych problemów zdrowotnych lub np. dwa lata życia w stanie o pogorszonej jakości życia związanej ze zdrowiem. Efekt terapeutyczny może zatem być uzyskiwany poprzez wydłużenie życia, poprawę jego jakości lub połączenie obu tych rzeczy. Wydaje się, że najłatwiej może być Państwu odpowiadać rozumiejąc lata życia w pełnym zdrowiu dosłownie, tj. jako lata życia spędzone bez jakichkolwiek problemów zdrowotnych.
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobjmującego nowej terapii	1 rok życia w pełnym zdrowiu 10 lat życia w pełnym zdrowiu 20 lat życia w pełnym zdrowiu 30 lat życia w pełnym zdrowiu	Cecha ta wyraża rokowanie przy założeniu, że rozważany nowy lek nie zostanie udostępniony. Jest to zatem rokowanie dla obecnie dostępnego najlepszego stosowanego sposobu postępowania (znów – aktywnego leczenia, leczenia objawowego lub naturalnego przebiegu choroby). Rokowanie także wyrażono latami życia w pełnym zdrowiu.
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej) Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej) Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	Bezpieczeństwo mierzone jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia.
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci W większości dzieci	Rozważamy dwie możliwości – leczona jest populacja mieszana lub w większości dzieci.
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	Efekt mierzony jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia.

KRYTERIUM	POZIOMY REALIZACJI (MOŻLIWE ODPOWIEDZI)	OBJAŚNIENIE W MATERIAŁACH DLA INTERESARIUSZY
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii	Dostępne ukierunkowane leczenie	Cecha ta dotyczy zagadnienia, czy obecnie – przed udostępnieniem rozważanego leku – chorym oferowane jest ukierunkowane leczenie. Prosimy pamiętać, że jest to odrębna cecha od rokowania. Tzn. mogą być Państwo proszeni o porównanie dwóch wariantów, z których w jednym dostępne jest ukierunkowane leczenie, a w drugim – nie. Jeśli informacja o rokowaniu nie jest podana w opisie tych wariantów, prosimy o przyjęcie, że rokowanie jest identyczne (pomimo różnic w dostępności ukierunkowanego leczenia, ta identyczność może wynikać z faktu, że w obu wariantach rozważamy różne choroby).
	Brak ukierunkowanego leczenia	
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	Koszt mierzony jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia (tj. mierzymy wzrost kosztu w wyniku udostępnienia leku ^a).
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	

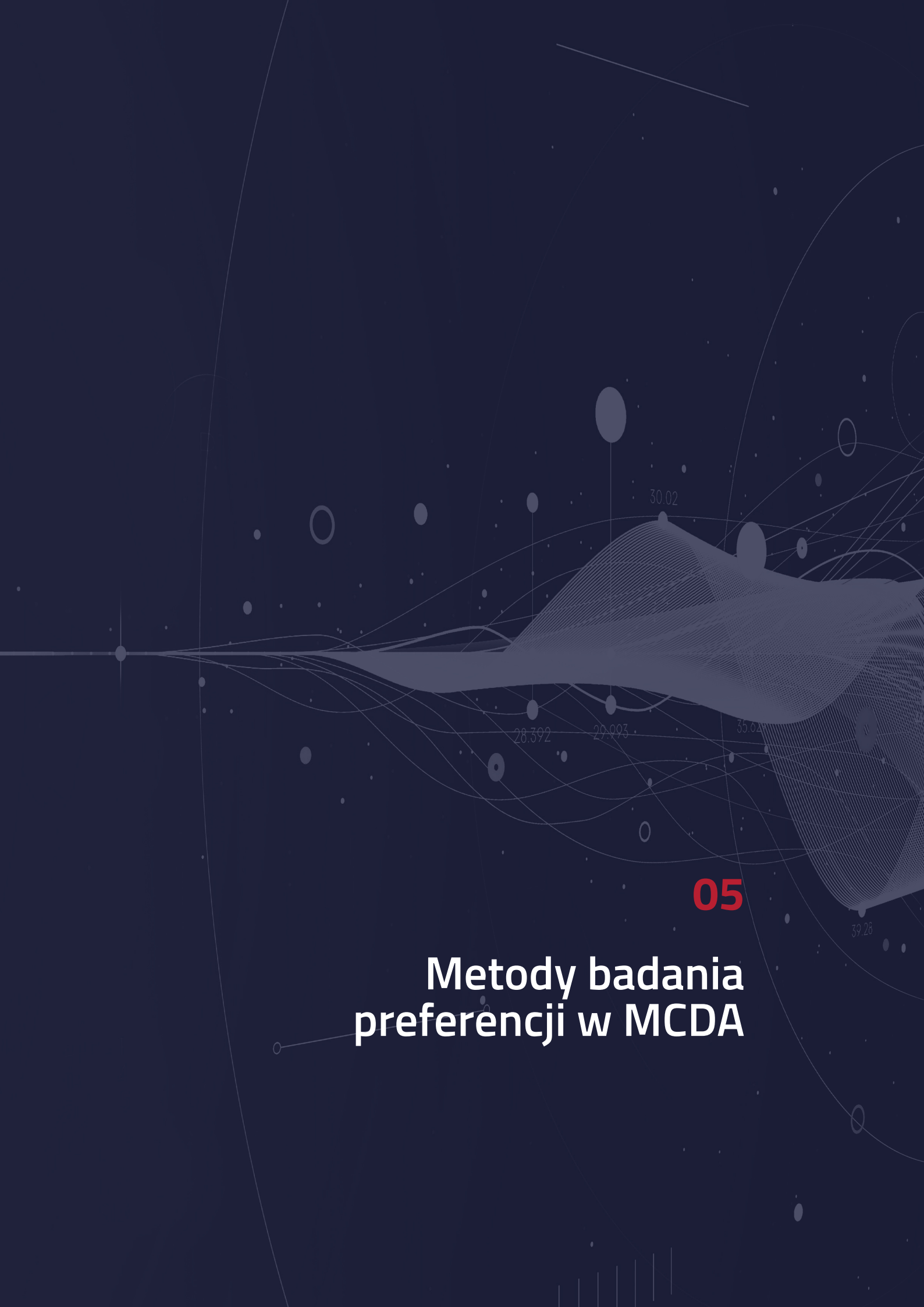
a) W objaśnieniach dla respondentów dla ułatwienia interpretacji użyte zostało określenie „lek”, jednak w kontekście całego projektu odpowiada to określeniu „interwencja”

szezo projektu, przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z określeniem poziomu ich realizacji.

Na dalszym etapie prac, ze względów stylistycznych, dla zachowania większej czytelności niniejszego dokumentu, w dalszej jego części, stosowano następujące uproszczone określenia poszczególnych kryteriów:

- » **Efekt terapeutyczny** – efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości),
- » **Rokowanie** – rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobjętego nową terapią,
- » **Bezpieczeństwo** – bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia),

- » **Populacja objęta leczeniem** populacja mieszaną lub w większości dzieci,
- » **Wpływ na funkcjonowanie rodziny** – wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów,
- » **Dostępność leczenia** – dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii,
- » **Koszt inkrementalny** – średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta (w materiałach dla osób, których preferencje badano, zwrócono uwagę na pomiar kosztu w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia).

The background is a dark blue gradient with various abstract geometric elements. There are thin white lines, some forming arcs or spirals. Scattered throughout are small white dots and larger, semi-transparent circles. A prominent feature is a series of overlapping, wavy, semi-transparent lines that create a sense of depth and movement, resembling a stylized landscape or a data visualization. Several numbers are faintly visible in the background, including 30.02, 28.392, 29.003, 35.02, and 39.28.

05

Metody badania preferencji w MCDA

Wielokryterialna analiza decyzyjna opiera się na założeniu, że porównywane/oceniane warianty (w naszym przypadku świadczenie zdrowotne/lek) można opisać za pomocą zestawu cech (atrybutów, kryteriów) oraz stopnia, w jakim wartości tych atrybutów realizują preferencje decydenta.

5.1. Użyteczność interwencji i niezależność kryteriów

W teorii decyzji użyteczność to miara satysfakcji decydenta z danego wariantu. W ocenie preferencji zdrowotnych interwencja ma tym wyższą użyteczność dla decydenta, w im większym stopniu pozwala na realizację wartości i celów, jakie uznaje on za istotne, i z uwzględnieniem hierarchii ważności tych wartości i celów.

W rozdziale 4. określone zostały kryteria, w zakresie których zasadne wydaje się ocenianie wartości leków sierocych. Te kryteria to zmienne (wymiary) projektowanego modelu użyteczności. Finalna ocena użyteczności danej interwencji wymaga określenia funkcji, jaka przekształca konkretny zestaw parametrów (=opis interwencji w ramach przyjętych kryteriów) na jedną wartość użyteczności.

W kontekście rozwiązań stosowanych w modelach teoretycznych MCDA i rozwiązań faktycznie stosowanych w innych państwach zdecydowano, że użyteczność interwencji określana będzie jako suma użyteczności częściowych przypisanych do poszczególnych kryteriów:

gdzie $u(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7)$ to funkcja użyteczności interwencji o cechach x_1-x_7 , natomiast $u_i(x_i)$ to użyteczność częściowa przypisywana do cechy x_i .

Określenie użyteczności częściowych wymaga z kolei oceny, w jakim stopniu dane kryterium i poziom jego realizacji są ważne dla decydenta w zestawieniu z pozostałymi kryteriami, czyli skwantyfikowania preferencji decydenta. Wybrane metody oceny preferencji zaprezentowane zostały w rozdziale 5.2.

W kontekście przyjętego założenia o obliczaniu użyteczności interwencji jako sumy użyteczności częściowych dla poszczególnych kryteriów, bardzo ważne jest założenie niezależności tych kryteriów, któremu poświęcono szczególną uwagę na etapie doboru kryteriów. Jeśli bowiem łączna użyteczność wyznaczana jest jako suma użyteczności poszczególnych atrybutów, to zmiana użyteczności wynikająca ze zmiany w zakresie jednego kryterium nie zależy od poziomu realizacji pozostałych kryteriów, a ponadto kompromisy między dwoma kryteriami, które decydent byłby skłonny przyjmować, nie zależą od poziomu realizacji pozostałych (niż te dwa rozważane) kryteriów.

5.2. Przegląd metod oceny preferencji

W raporcie skupiono się na metodach pozwalających na wyliczenie końcowej oceny wariantu (ogólny model do oceny dowolnych interwencji – teraz i w przyszłości), nie analizowano metod skonstruowanych do celów porównania określonej z góry puli wariantów.

$$u(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7) = u_1(x_1) + u_2(x_2) + u_3(x_3) + u_4(x_4) + u_5(x_5) + u_6(x_6) + u_7(x_7),$$

5.2.1. METODA PRZYDZIELANIA PUNKTÓW

Często stosowaną metodą jest metoda przydzielania punktów lub tzw. hierarchicznego przydzielania punktów (HPA, ang. *hierarchical point assignment*). Na przykład w badaniu Sussex 2013 [36] wykorzystano metodę rozdzielania 100 punktów między atrybutami, bodaj najprostszą i najbardziej bezpośrednio realizującą zamierzenie ustalenia względnej ważności kryteriów. Uczestnicy badania (informacyjnie: odrębnie eksperci kliniczni i pacjenci, choć nie ma to znaczenia z punktu widzenia przebiegu samej metody) w ramach kilkusobowych grup musieli liczbowo wyrazić względną ważność kryteriów poprzez przydzielenie punktów (im więcej, tym ważniejsze kryterium), tak aby suma przydzielonych punktów wynosiła 100. Różnice wyników między grupami były w przytoczonym badaniu omawiane w czasie spotkania wszystkich respondentów, co dawało możliwość zrewidowania przydzielonych wag. Ostatecznie w badaniu przyjęto uśrednione wagi przydzielone przez poszczególne grupy (oczywiście metoda podziału 100 punktów może przebiegać wg innego protokołu).

W przytoczonym badaniu stopień realizacji poszczególnych kryteriów przez oceniany wariant był mierzony w skali 1–7, bez konkretnych definicji, co oznaczają poszczególne wartości tej skali. Ostateczna ocena wariantu była wyliczana (por. Tabela 3 w publikacji) jako suma iloczynów stopnia realizacji i wagi punktowej kryterium.

Metoda ta może przebiegać hierarchicznie, tj. respondent może najpierw rozdzielić punkty

między obszarami kryteriów, a następnie między kryteriami wewnątrz każdego z obszarów [37].

Zaletą metody podziału 100 punktów (w wariantcie opisanym powyżej) jest możliwość zastosowania tej metody już dla pojedynczego decydenta. Metoda nie wymaga rozważania przez decydenta hipotetycznych wariantów, tj. respondent ocenia ważność atrybutów bez konieczności *explicite* rozważania kompromisów (np. który lek finansować, jeśli jest możliwość finansowania tylko jednego). Takie podejście zwiększa zapewne komfort respondenta, lecz może powodować, że uzyskane wagi punktowe nie nawiązują do faktycznych decyzji, które respondent podejmowałby w sytuacji rzeczywistego wyboru (powtórzmy – respondent nie jest zmuszony do dokonywania trudnych porównań, co może oznaczać, że metoda daje mniej rzetelnych informacji o faktycznych preferencjach decydenta). Wadą metody jest zatem brak możliwości formalnego zinterpretowania uzyskanych wyników liczbowych (co operacyjnie ma oznaczać, że np. kryterium A otrzymało dwukrotnie więcej punktów niż kryterium B?). Wadą metody podziału 100 punktów (w implementacji opisanej powyżej) jest także arbitralne ustalenie skali dla poszczególnych atrybutów – jak określić, czy realizacja danego atrybutu jest na poziomie 5 czy 6? Wreszcie – rozdzielanie oceniania ważności atrybutu od poziomów jego realizacji stwarza ryzyko, że oceniając ważność tego atrybutu, respondent rozważał szerszy zakres możliwych poziomów realizacji niż później faktycznie obserwowany, przez co zawyżył ważność tego atrybutu.

5.2.2. METODA *PAIRWISE COMPARISON* STOSOWANA W RAMACH METODY ANALITYCZNEJ HIERARCHIZACJI (AHP, ANG. *ANALYTICAL HIERARCHY PROCESS*)

Metoda AHP została zaproponowana (Saaty, 1970) [75], jako metoda porównywania dostępnych wariantów w kontekście wielokryterialności, tj. kiedy warianty są oceniane przez pryzmat realizowania przez nie kilku celów.

W kontekście analizy metod przyznawania wag poszczególnym kryteriom należy zwrócić uwagę na metodę *pairwise comparison* stanowiącą element modelu AHP. Sama metoda AHP przeznaczona jest do wspierania wyborów spośród skończonej liczby wariantów i – jako taka – nie stanowi punktu odniesienia dla przeprowadzanego przeglądu (celem przeglądu jest bowiem konstrukcja ogólnego modelu, nie porównanie skończonej liczby interwencji).

Ranking kryteriów metodą *pairwise comparison* w metodzie AHP odbywa się w ten sposób, że decydent jest proszony o dokonanie serii porównań parami poszczególnych kryteriów między sobą – np. na ile *Wartość terapeutyczna* jest ważniejsza od *Kosztu* (wszystkie kryteria są porównane ze sobą).

W każdym porównaniu decydent udziela odpowiedzi na skali werbalnej (np. wysoka wartość terapeutyczna jest silniej preferowana niż niski koszt), które są następnie przekształcane do konkretnych liczb na skali od 1 (elementy równie ważne) do 9 (maksymalna preferencja jednego kryterium). Liczby te poddawane są przekształceniom matematycznym, aby określić względną ważność kryteriów i stopień realizacji przez warianty.

Zaletą tej metody jest możliwość wykorzystania dla pojedynczego decydenta – nie jest konieczne zbieranie danych od dużej próby i uśrednianie wyników. Metoda ta ma raczej pomóc konkretnemu decydentowi w przedstawieniu własnych preferencji poprzez ich odczytanie za pomocą serii pytań dotyczących tylko wąskiego obszaru problemu decyzyjnego (aby ułatwić odpowiadanie). Inną jej zaletą jest możliwość matematycznego określania spójności preferencji decydenta (np. jeśli wysoka wartość terapeutyczna jest ważniejsza od niskiego kosztu a niski koszt ważniejszy od bezpieczeństwa, czy także decydent wskazał na wysoką wartość terapeutyczną jako dużo ważniejszą od bezpieczeństwa?).

Wadą metody *pairwise comparison* w ramach modelu AHP jest dość arbitralne przekształcanie odpowiedzi werbalnych na liczby.

5.2.3. METODA SMART(ER)

Metoda SMART (ang. *simple multi-attribute rating technique*, i jej modyfikacja – SMART(ER), ang. *SMART exploiting ranks*) może być wykorzystana do zbudowania ogólnego modelu wyboru wielokryterialnego bez rozważania konkretnej listy wariantów [76]. W metodzie występują dwa zasadnicze kroki. Po pierwsze, dla każdego atrybutu określana jest satysfakcja decydenta z poprawy poziomu realizacji danego kryterium. Często najgorszemu poziomowi przypisuje się wartość zero, zaś poziomowi najlepszemu wartość 100.

Po drugie, określa się liczbowo ważność atrybutów (większa liczba oznacza większą ważność). Tu z kolei często wartości te (dodatnie) sumują się do 100, aby ułatwić interpretację. Co istotne, w drugim kroku ważność atrybutów określa się wprost w kontekście wartości pozio-

mów użytych dla tego atrybutu w rozważanym problemie. Jest to o tyle istotne, że decydent może np. nie być w stanie określić, czy przy wyborze leku ważniejsze jest „bezpieczeństwo” czy „koszt”, nie widząc, czy np. bezpieczeństwo rozważane jest w kontekście łagodnych zdarzeń niepożądanych a koszt w zakresie 0–100 mln zł, czy też bezpieczeństwo opisuje szeroki zakres zdarzeń niepożądanych a koszt definiowany jest w zakresie 1–2 mln zł.

Pierwszy krok realizowany jest dla każdego atrybutu odrębnie.

Rozważmy przykład użyteczności stanu zdrowia, wg kwestionariusza EQ-5D-5L [77]. EQ-5D-5L to popularny kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, który w kontekście rozważanych metod może być interpretowany jako model MCDA oceny jakości życia. W ramach tego modelu użyteczność stanu zdrowia opisuje się z pomocą pięciu kryteriów – tzw. domen zdrowia: mobilności, zdolności do samoopieki, możliwości wykonywania codziennych czynności, odczuwania bólu/dyskomfortu i odczuwania niepokoju/przygnębienia. W kwestionariuszu EQ-5D-5L każde kryterium może przyjąć jedną z pięciu wartości – od braku problemów w danej domenie (wartość 1), do skrajnych problemów (wartość 5).

W takim przypadku decydent byłby proszony o porównanie zmian poziomu np. w domenie mobilności. Zakładamy, że wartość poziomu „nie mam żadnych problemów z chodzeniem” wynosi 100, zaś wartość poziomu „nie jestem w stanie chodzić” wynosi 0. Prosimy decydenta o ocenienie, jak odbiera poprawę ze stanu „nie jestem w stanie chodzić” do stanu „mam umiarkowane problemy z chodzeniem” w porównaniu do poprawy ze stanu „nie jestem w stanie chodzić” do stanu „nie mam żadnych proble-

mów z chodzeniem”. Jeśli decydent uzna, że ta pierwsza poprawa jest jego zdaniem w 70% tak istotna jak ta druga, to przypisalibyśmy poziomowi „mam umiarkowane problemy z chodzeniem” wartość 70 punktów.

Decydentowi można zadawać pomocnicze pytania, np. czy bardziej istotna jest poprawa z poziomu „nie jestem w stanie chodzić” do „mam umiarkowane problemy z chodzeniem”, czy z tego drugiego do poziomu „nie mam żadnych problemów z chodzeniem”. Odpowiedź na to pytanie natychmiast wskazuje, czy ocena wartości poziomu „mam umiarkowane problemy z chodzeniem” powinna przekraczać 50.

Analogicznie postępować należałoby dla pozostałych poziomów i wszystkich pozostałych atrybutów, co skutkowałoby wypełnieniem tabeli takiej jak Tabela 5 (podano zupełne przykładowe wartości, bez nawiązania do czyichkolwiek preferencji).

Drugi krok realizowany jest dla wszystkich atrybutów rozważanych jednocześnie, przy czym rozważa się tylko skrajne poziomy realizacji atrybutów (tak więc przyjęte poziomy są *explicit* wykorzystywane w tej metodyce badania preferencji). Decydent proszony jest o rozważenie hipotetycznego wariantu scharakteryzowanego przez najgorsze poziomy dla wszystkich atrybutów (tzn. stan zdrowia 55555 w systemie EQ-5D-5L). Następnie decydent proszony jest o rozważenie możliwości poprawienia na najlepszy jednego atrybutu (tj. zmianę poziomu 5 na poziom 1) i wybranie atrybutu, który zmieniłby najchętniej. Wybrany atrybut otrzymuje roboczą wagę równą 100 (wagi są następnie przeliczane, aby sumowały się do 100).

Założmy, że decydent wybrał jako najważniejszy atrybut do poprawienia domenę ból/dys-

TABELA 5. PRZYKŁAD PRZYPISANIA WAG POZIOMOM ATRYBUTÓW W METODZIE SMART

POZIOM REALIZACJI KRYTERIUM	MOBILNOŚĆ	SAMOOPIEKA	ZWYKŁE CZYNNOŚCI	BÓL/ DYSKOMFORT	NIEPOKÓJ/ PRZYGNĘBIENIE
1	100	100	100	100	100
2	90	90	90	90	85
3	70	70	70	75	70
4	25	25	25	35	35
5	0	0	0	0	0

komfort. W drugim kroku decydent proszony jest o wybranie kolejnego najważniejszego (w sensie jak powyżej) atrybutu (zakładając, że poprawienie w domenie ból/dyskomfort nie jest jednak dostępne) i określenie procentowo zadowolenia z poprawienia tego drugiego najważniejszego atrybutu względem zadowolenia z poprawienia najważniejszego. Zakładając, że jako drugi najważniejszy decydent wybrałby niepokój/przygnębiecie i określił procentową ważność (względem domeny ból/dyskomfort) na 80%, drugi atrybut otrzymałby roboczą wagę 80. Załóżmy, że dopytywany o kolejne atrybuty decydent określiłby ich ranking i wagi jak w Tabeli 6.

Wagi robocze atrybutów normuje się, aby sumowały się do 100, por. Tabela 6.

Ostatecznie poszczególnym poziomom kolejnych atrybutów można przypisać cząstkową użyteczność będącą iloczynem wagi poziomu (wewnątrz atrybutu) i wagi atrybutu (podzielnym przez 100, aby suma najkorzystniejszych poziomów wynosiła 100). Przykładowy wynik przedstawiono w Tabeli 7.

W zmodyfikowanej metodzie SMART(ER) upraszcza się drugi krok i ważność atrybutów określa się liczbowo jedynie na podstawie uporządkowania tych atrybutów przez decyden-
tę.

TABELA 6. PRZYKŁAD PRZYPISANIA WAG ATRYBUTOM W METODZIE SMART

POZIOM REALIZACJI KRYTERIUM	MOBILNOŚĆ	SAMOOPIEKA	ZWYKŁE CZYNNOŚCI	BÓL/ DYSKOMFORT	NIEPOKÓJ/ PRZYGNĘBIENIE
waga robocza	30	40	20	100	80
waga	11,11	14,81	7,41	37,04	29,63

TABELA 7. KOŃCOWY EFEKT METODY SMART

POZIOM REALIZACJI KRYTERIUM	MOBILNOŚĆ	SAMOOPIEKA	ZWYKŁE CZYNNOŚCI	BÓL/ DYSKOMFORT	NIEPOKÓJ/ PRZYGNĘBIENIE
1	11,1	14,8	7,4	37	29,6
2	10	13,3	6,7	33,3	25,2
3	7,8	10,4	5,2	27,8	20,7
4	2,8	3,7	1,9	13	10,4
5	0	0	0	0	0

Istnieją różne sugerowane metody przypisania wag, por. Tabela 8 (dla hipotetycznej sytuacji siedmiu kryteriów) [78].

Zewzględu na narracyjny przebieg procesu identyfikacji preferencji w przypadku SMART(ER), właściwą metodą wydaje się raczej wywiad bezpośredni, tj. przy nadzorze ankietera. Dlatego utrudnione może być przeprowadzenie takiego badania w licznej populacji badanych. Interesującą możliwością wydaje się przeprowadzenie procesu szacowania preferencji na poziomie grupy decydentów, poprzez udział w dyskusjach i głosowanie przy udzielaniu odpowiedzi.

5.2.4. METODA BWS (CASE II)

Metoda BWS (ang. *best-worst scaling*) występuje w trzech wersjach, przy czym na potrzeby niniejszego opracowania warto omówić tzw.

BWS case II i case III. Metody te omawiane są głównie na poziomie aparatu pojęciowego (idei i intuicji), a nie technicznego. Szczegóły można odnaleźć w pracy Louviere 2015 [79].

Metoda BWS case II zakłada, że respondent jest w stanie określić, jaka cecha rozważanego (jednego, hipotetycznego wariantu) jest najkorzystniejsza, a jaka najmniej korzystna. Na przykład, w kontekście przykładu z oceną EQ-5D-5L, respondent mógłby zostać poproszony o rozważenie stanu zdrowia opisanego tabelą poniżej i wybranie aspektu najbardziej zwiększającego atrakcyjność tego stanu i aspektu najbardziej zmniejszającego jego atrakcyjność. Na przykład w Tabeli 9 hipotetyczny decydent mógłby uznać silny ból/dyskomfort za najgorszy, zaś brak problemów z myciem/ubieraniem – za najlepszy aspekt przedstawionego stanu zdrowia.

TABELA 8. PRZYPISANIE WAG ATRYBUTOM NA PODSTAWIE RANKINGU W METODZIE SMART

KRYTERIUM (RANKING)	METODA RANK ORDER CENTROID	METODA RANK SUM	METODA RANK RECIPROCAL	METODA RANK ORDER DISTRIBUTION
1 (najważniejsze)	0,3704	0,2500	0,3857	0,2590
2	0,2276	0,2143	0,1928	0,2174
3	0,1561	0,1786	0,1286	0,1781
4	0,1085	0,1429	0,0964	0,1406
5	0,0728	0,1071	0,0771	0,1038
6	0,0442	0,0714	0,0643	0,0679
7 (najmniej ważne)	0,0204	0,0357	0,0551	0,0334

TABELA 9. IDEA DZIAŁANIA BWS CASE II

NAJGORSZA CECHA	DOMENY W ROZWAŻANYM STANIE	NAJLEPSZA CECHA
	Mam niewielkie problemy z chodzeniem	
	Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się	x
	Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności	
x	Odczuwam silny ból lub dyskomfort	
	Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a	

Zgodnie z oznaczeniami wprowadzonymi powyżej zakładamy, że każdy atrybut dodaje składową do użyteczności całego rozważanego wariantu. W metodzie BWS case II zakłada się, że cechy są wybierane w oparciu o tę użyteczność, tj. im użyteczność składowa większa (mniejsza), tym większe prawdopodobieństwo, że dana cecha zostanie wybrana jako najkorzystniejszy (najmniej korzystny) aspekt rozważanego wariantu.

Dobieranie wag odbywa się poprzez modelowanie ekonometryczne, poprzez estymację parametrów rozkładów prawdopodobieństwa wyboru poszczególnych cech tak, aby dopasować się do obserwowanych wyborów.

Metoda BWS case II potrzebuje zaprojektowania eksperymentu (tj. ustalenia kombinacji atrybutów w rozważanych wariantach), aby można było określić użyteczności dla poziomów wszystkich atrybutów, i zebrania dostatecznie dużej liczby danych, aby błąd wnioskowania o wartości użyteczności na podstawie częstości wyborów był dostatecznie mały.

5.2.5. METODA DCE I BWS CASE III

Metoda wyboru dyskretnego (DCE, ang. *discrete choice experiment*), podobnie jak BWS case III, jest metodą opartą na (deklarowanym) wyborze decydenta spośród dostępnych (hipotetycznych) wariantów. Inaczej niż w BWS, decydent w przypadku metody DCE wybiera tylko jedną dostępną opcję (często spośród dwóch). Podobnie jak w BWS zakłada się, że wybór jest losowy, zaś prawdopodobieństwo wybrania danego wariantu zależy od użyteczności tego wariantu (i użyteczności innych dostępnych wariantów). Często przyjmuje się tu tzw. model logitowy i prawdopo-

dobieństwa są proporcjonalne do eksponent użyteczności.

Metoda DCE jest często wykorzystywana w obszarze zdrowia, np. standardowy protokół oceny użyteczności stanów zdrowia EQ-5D-5L obejmuje także pytania DCE (poza pytaniami typu handlowania czasem – TTO, ang. *time trade-off*).

Metoda BWS case III jest rozszerzeniem DCE, w którym decydent wskazuje także najgorszy z dostępnych wariantów (których prezentuje się trzy lub więcej).

Co do zasady, metody DCE/BWS case III pozwalają także na uwzględnienie (tj. oszacowanie) interakcji między atrybutami, tj. uwzględnienie, że funkcja użyteczności nie jest addytywnie separowalna między atrybutami. Z praktycznego punktu widzenia ocena interakcji jest trudna, gdyż wymaga specjalnego zaprojektowania badania, tj. listy porównań przedstawianych decydentowi, aby siła interakcji była identyfikowalna na podstawie obserwacji. Ponieważ bazuje na częstości obserwowanych wyborów, metoda DCE/BWS case III wymaga dość dużej liczby obserwacji (zależnej od liczby atrybutów/poziomów i żądanej precyzji).

Wykorzystywane są także podejścia hybrydowe, łączące np. metodę DCE i inne metody. W pracy Wranik 2019 [80] badano preferencje w odniesieniu do technologii medycznych stosowanych w chorobach onkologicznych, łącząc informacje pochodzące z eksperymentu DCE (w wersji z jednym wariantem, tj. wersji, gdzie respondent odpowiadał tak/nie) i BWS case II (a także z pytania o przekonanie co do udzielonej w DCE odpowiedzi).

5.3. PAPRIKA

Metoda PAPRIKA (ang. *Potentially All Pairwise Rankings of all possible Alternatives*) opiera się na innej filozofii niż DCE czy BWS. Tu zakłada się, że wybór między dwoma wariantami nie jest losowy, lecz odpowiada ustalonemu rankingowi wszystkich możliwych wariantów, zaś celem metody jest pełne poznanie tego rankingu poprzez serię pytań, a następnie (w możliwie dużym stopniu) zrekonstruowanie go za pomocą addytywnych użyteczności częściowych.

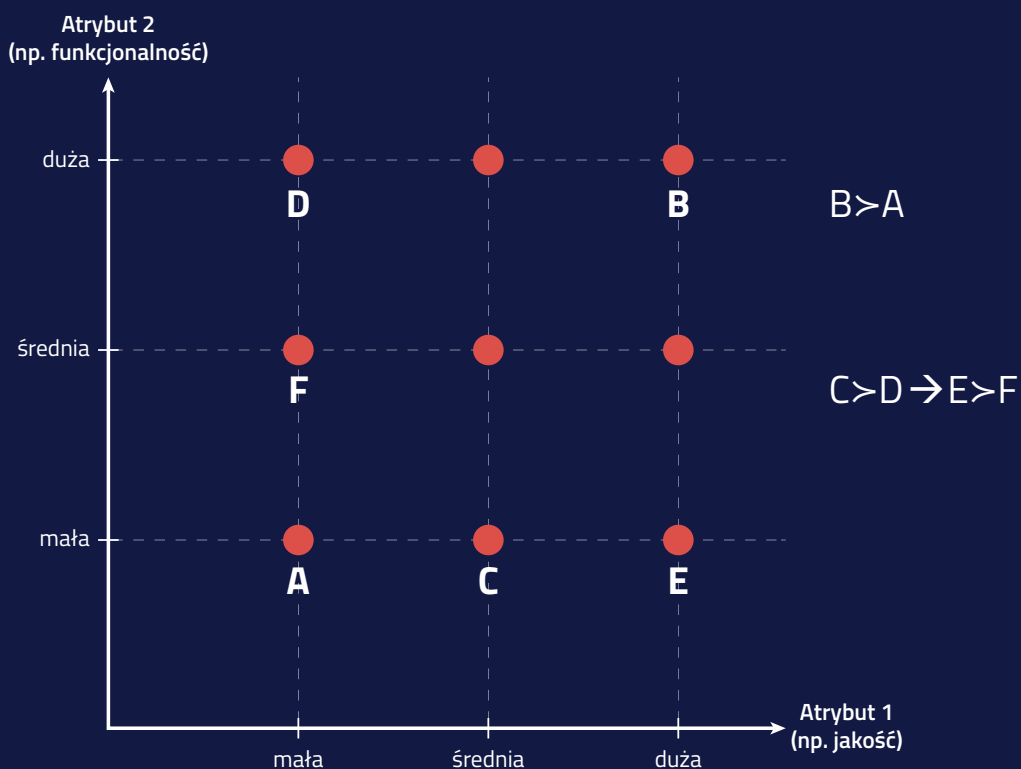
Zakładając *a priori* uporządkowanie poziomów dla poszczególnych kryteriów (w EQ-5D-5L oczywiste jest, które poziomy atrybutów są bardziej preferowane), oraz zakładając przechodność preferencji (jeśli X lepsze od Y i Y lepsze od Z, to X lepsze od Z), odpowiedź na

jedno pytanie ma dalsze implikacje, które rankingi wszystkich wariantów są jeszcze dopuszczalne. Szczegółowo zostało to zilustrowane na rysunku poniżej (Rysunek 6).

I tak, patrząc na rysunek poniżej, bez zadawania pytań należy przyjąć, że wariant B jest preferowany nad wariant A (na wykresie oznaczono to symbolicznie jako $B \succ A$). Wynika to bezpośrednio z przyjętego *a priori* uporządkowania $D \succ F \succ A$ oraz $B \succ D$ i zasady przechodności (ten sam wniosek wynika również z $E \succ C \succ A$ oraz $B \succ E$ i zasady przechodności).

Z kolei przykładowe rozstrzygnięcie, że C jest preferowane nad D ($C \succ D$, ranking uzyskany w „przykładowym” badaniu), implikuje, że E (jako automatycznie lepsze od C) musi być preferowane nad F (jako gorsze od D) i D. Wynika to z następujących porównań i zasady prze-

RYСУNEK 6. IDEA METODY PAPRIKA.



chodności: ponieważ mamy $E \succ C$ (przyjęte *a priori* założenie) i $C \succ D$ (ranking uzyskany w badaniu), to jasne jest, że $E \succ D$. Dzięki temu, że wiemy, że $D \succ F$, ostatnia informacja implikuje również, że $E \succ F$. Podsumowując – mając dane uszeregowanie poziomów w obrębie dwóch kryteriów, a także stosując zasadę przechodności, można na podstawie jednej informacji „C jest preferowane nad D” uzyskać dodatkowe wnioski, takie jak: E jest preferowane nad F i D.

W metodzie PAPRIKA zadaje się pytania dynamicznie dobierane (tj. dobierane w oparciu o odpowiedzi udzielone przez respondenta we wcześniejszych etapach eksperymentu), aby jak najszybciej ustalić ranking wszystkich dostępnych wariantów (tj. wszystkich możliwych kombinacji poziomów dla wszystkich atrybutów).

Co ważne z koncepcyjnego punktu widzenia, pytania zadaje się (przynajmniej w początkowej fazie) tylko o dwa kryteria, tj. decydent jest proszony o porównanie dwóch wariantów, z których pierwszy ma jeden atrybut na korzystniejszym poziomie, zaś drugi atrybut na mniej korzystnym poziomie (nawiązując do przykładu na rysunku, punkt D: duża funkcjonalność i mała jakość vs. punkt C: mała funkcjonalność i średnia jakość).

W zakresie pozostałych atrybutów decydent otrzymuje jedynie informację, że poziomy realizacji są identyczne dla obu wariantów (bez wskazania tego konkretnego poziomu realizacji). Zaletą tego podejścia jest wymuszenie uniezależnienia odpowiedzi na pytanie (tj. *de facto* porównania względnej ważności zróżnicowanych atrybutów) od pozostałej części opisu hipotetycznych wariantów. Należy podkreślić, że model addytywny jest poprawny jedynie o tyle, o ile taka niezależność ma miejsce; w przeciwnym wypadku wagi przypisane

poziomom jednego atrybutu zależałyby od poziomu realizacji innego atrybutu, a nie były ustalone jednoznacznie. Z tego względu PAPRIKA poprzez zadawane pytania ułatwia wykrycie problemów z niezależnością atrybutów na etapie projektowania eksperymentu (choć sama kwestia zależności lub niezależności atrybutów jest nieco subiektywna, tj. różni respondenci mogą ten sam zestaw atrybutów postrzegać jako zależny lub niezależny). Jeśli respondent ma trudność w dokonaniu wyboru między dwoma wariantami scharakteryzowanymi jedynie z wykorzystaniem dwóch atrybutów, gdyż wybór zależy od wartości pozostałych atrybutów (identycznych dla porównywanych wariantów), oznacza to, że naruszona jest własność niezależności. W bieżącym projekcie nie odnotowano tego typu problemów ani w badaniu pilotażowym, ani w badaniu właściwym.

Co do zasady, PAPRIKA (implementacja na stronie [www://1000minds.com](http://www.1000minds.com)) pozwala decydentom na określanie dwóch wariantów jako równie dobrych lub na pomijanie pytań – w przypadku pominięcia odpowiedzi dane pytanie jest przenoszone na późniejszy etap, gdy być może decydent wypracuje sobie w drodze introspekcji lepsze rozumienie własnych preferencji lub odpowiedź na to pytanie zostanie udzielona *implicite* przez odpowiedź na inne pytania.

PAPRIKA może być stosowana wobec pojedynczego respondenta (nie wnioskuje o użytecznościach na podstawie częstości odpowiedzi na dane pytanie) lub grupy respondentów (np. głosujących nad każdą odpowiedzią, tj. *de facto* działających jak jeden decydent grupowy, lub odpowiadających indywidualnie – ustalone wagi są wypadkową preferencji pojedynczych respondentów).

5.4. Zestawienie i wybór metody

W toku projektu szczegółowo dyskutowano wybór metody do przeprowadzenia badania empirycznego oceny preferencji. Zalety poszczególnych metod (z punktu widzenia niniejszego projektu, inne badania mogłyby mieć inny zestaw wymaganych cech) zebrano w Tabeli 10.

Istotnymi elementami prowadzącymi do końcowego wyboru metody były:

- » podstawy teoretyczne metody, tj. oparcie wyników modelu (wag) na pytaniach związanych z wyborem, rozwiązania oparte na wyborze mają silne podstawy teoretyczne i ich implementacja jest bardziej intuicyjna dla respondentów niż wartościowanie abstrakcyjnych cech lub liczbowe kwantyfikowanie wariantów,

- » możliwość uzyskania wag dla małej liczby respondentów, tj. uniezależnienie się od konieczności zebrania dużej próby losowej i znajomości wielkości tej próby *a priori*,
- » możliwość uzyskania wag w podgrupach badanych respondentów (zatem dodatkowo – możliwość pracy z małymi liczbami respondentów, także pojedynczymi respondentami reprezentującymi dane środowiska),
- » prostota metody, aby ułatwić komunikowanie podejścia i założeń.

Założeniem projektu było skonstruowanie końcowego modelu opartego na addytywnej funkcji użyteczności, tak aby ułatwić jego stosowanie, zatem niemożność uwzględnienia interakcji między atrybutami nie była traktowana jako ograniczenie.

Ostatecznie zdecydowano się na wykorzystanie metody PAPRIKA ze względu na możliwość pracy z niewielką liczbą respondentów (a przez to możliwość bezpośredniego zbadania hete-

TABELA 10. PORÓWNANIE METOD IDENTYFIKACJI PREFERENCJI

METODA	CZY OPARTA NA WYBORZE	CZY MAŁA LICZBA RESPONDENTÓW WYSTARCZY	BRAK ARBITRALNEGO KWANTYFIKOWANIA JĘZYKA NATURALNEGO	MOŻLIWOŚĆ WŁĄCZENIA INTERAKCJI
Podział 100 punktów	NIE	TAK	NIE	NIE
<i>Pairwise comparison</i> z modelu AHP	NIE	TAK	NIE	NIE
BWS case II	TAK, ale porównywane są częściowo abstrakcyjne cechy, nie w pełni zdefiniowane warianty	NIE	TAK	NIE
DCE, BWS case III	TAK	NIE	TAK	TAK
PAPRIKA	TAK	TAK	TAK	NIE
SMART(ER)	TAK, w zakresie ustalania ważności atrybutów, nie w zakresie ustalania ważności poziomów wewnątrz atrybutu	TAK	NIE	NIE

rogueniczności preferencji i zależności preferencji np. od kontekstu instytucjonalnego) w połączeniu z oparciem wyników na wyborach w hipotetycznych sytuacjach, zamiast na pozycjonowaniu abstrakcyjnych cech, co jest rozwiązaniem bardziej intuicyjnym. Finalnie grupą respondentów wybraną w badaniu był zespół do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich (porównaj rozdział 6.2) złożony z ekspertów reprezentujących różne instytucje, w związku z czym warunek możliwości pracy z małą grupą był istotnie bardzo ważny.

Ponieważ struktura preferencji jest w pełni ujawniona dla każdego respondenta, nie ma minimalnych wymagań dotyczących próby, które uważaliśmy za bardzo ważną cechę z uwagi na definicję naszej grupy docelowej.

Co także jest znaczące z punktu widzenia projektu, wybór metody wydaje się nie mieć dużego wpływu na końcowe wyniki uśrednione dla grupy respondentów [81].

Teoretycznym ograniczeniem metody PAPRIKA jest brak możliwości uwzględnienia interakcji oraz konieczność ustalenia porządku poziomów *a priori*, jednak w kontekście bieżącego projektu nie jest to istotne. Porzą-

dek poziomów jest jednoznaczny *a priori* dla sześciu spośród siedmiu kryteriów, np. efekt w postaci dodatkowych 15 lat życia w pełnym zdrowiu jest w oczywisty sposób preferowany nad efektem 10 czy 5 lat w pełnym zdrowiu. Wyjątek stanowi kryterium populacji objętej leczeniem – jednak nawet w tym przypadku należy spodziewać się, że populacja dzieci będzie „naturalnie” preferowana, w związku z czym przyjęte w tym aspekcie takie właśnie założenie nie powinno zaburzać wyników badania. Ponadto, uzyskanie pełnego rankingu dla każdej ankietowanej osoby pozwoliło zbadać heterogeniczność preferencji na poziomie indywidualnym, które jest niemożliwe przy metodzie wyboru dyskretnego (DCE) lub best-worst scaling (BWS).

Jednocześnie zauważyć należy, że nie ma obiektywnych kryteriów wyboru jednej najlepszej metody. Dlatego też niezwykle ważny jest proces walidacji analizy po przypisaniu wag poszczególnym kryteriom oraz ocena funkcjonowania MCDA w praktyce. Rozwiązaniem może być też użycie w procesie refundacyjnym analizy wielokryterialnej bez nadania wag poszczególnym kryteriom. W takim podejściu nie występują wskazywane trudności w nadawaniu wag, jednak stwierdza się obniżenie transparentności procesu i arbitralność decyzji refundacyjnych.

06

Badanie preferencji dotyczących kryteriów stosowanych w MCDA

Kluczowym elementem niniejszego projektu było ustalenie wag dla poszczególnych atrybutów wyszczególnionych w ramach wybranych kryteriów oceny. Znaczenie ma tu zarówno wybrana metoda (por. rozdział 5.3), jak również dobór grupy badanej.

6.1. Interesariusze

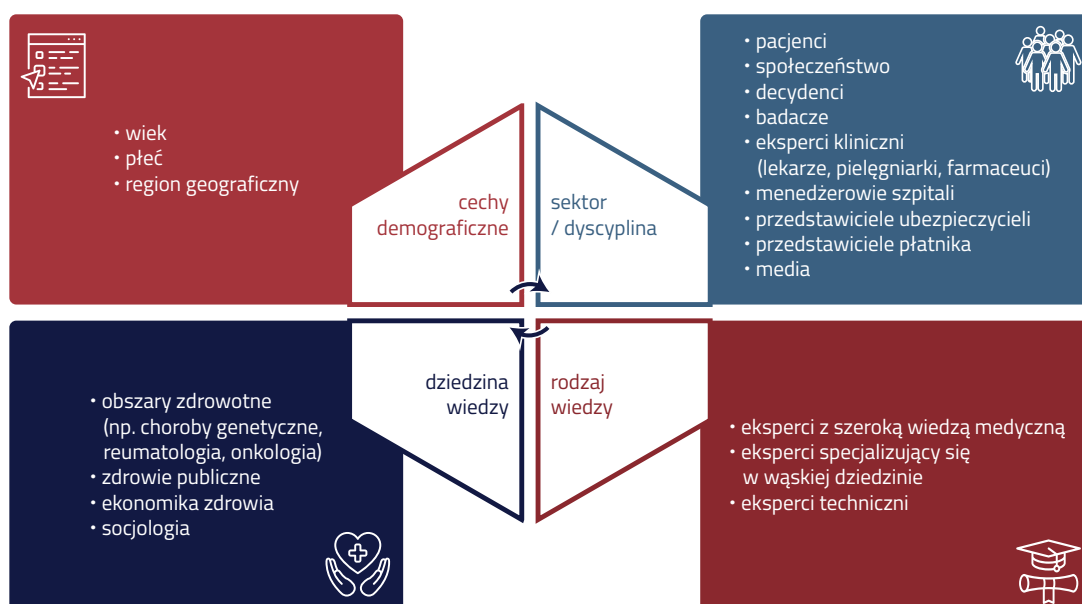
Model wielokryterialnej analizy decyzyjnej do stosowania w podejmowaniu decyzji refundacyjnych może dawać wiarygodne rezultaty tylko wtedy, gdy w proces jego przygotowania zaangażowane zostanie odpowiednio szerokie spektrum interesariuszy. Takie podejście zapewnia uwzględnienie potrzeb wszystkich grup zainteresowanych refundacją danej technologii medycznej. Interesy niektórych z tych grup mogą stać w sprzeczności, jednak założeniem MCDA jest właśnie zrównoważenie wpływu tych rozbieżnych interesów na ostateczną decyzję. Dzięki wyborowi interesariuszy w taki sposób, by byli oni reprezentantami

różnych grup społecznych, metoda MCDA ma szansę równoważyć interesy społeczne tych grup i stanowić kompromis w zakresie uwzględnianych czynników oraz ich istotności.

Wybór grup biorących udział w opracowywaniu metodyki MCDA może opierać się na schemacie czterech kategorii (Rysunek 7) [29].

Na podstawie przeglądu literatury zidentyfikowano następujące grupy interesariuszy biorących najczęściej udział w dyskusji i tworzeniu analizy wielokryterialnej [63]:

- » przedstawiciele decydenta z zakresu ochrony zdrowia,
- » przedstawiciele płatnika,
- » przedstawiciele władz – politycy,
- » przedstawiciele agencji HTA,
- » klinicyści,
- » farmakoekonomiści,
- » przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego,
- » przedstawiciele pacjentów i organizacji z zakresu chorób rzadkich,
- » naukowcy,



RYСУNEK 7. WYBÓR GRUP BIORĄCYCH UDZIAŁ W OPRACOWYWANIU METODYKI MCDA

- » przedstawiciele społeczeństwa,
- » przedstawiciele administracji publicznej (urzędnicy).

Wśród zidentyfikowanych grup interesariuszy biorących udział w przygotowaniu modelu MCDA lub w procesie oceny leków rzadkich, oprócz podmiotów wskazywanych w literaturze, w wyniku przeglądu rozwiązań stosowanych w innych państwach, znaleźli się ponadto:

- » genetycy medyczni,
- » farmaceuci i farmakolodzy,
- » przedstawiciele urzędu rejestracji produktów leczniczych,
- » rzecznik praw pacjenta,
- » etycy,
- » prawnicy specjalizujący się w obszarze ochrony zdrowia [82–85].

6.2. Grupa docelowa w badaniu

Biorąc pod uwagę doniesienia z literatury oraz doświadczenia innych krajów, można wnioskować, że w Polsce zasadne jest zaangażowanie w proces tworzenia i implementacji analizy wielokryterialnej przedstawicieli różnych grup ekspertów i pacjentów. Założono ponadto, że dobór wag atrybutów powinien opierać się na preferencjach osób zaznajomionych ze specyfiką chorób rzadkich.

W niniejszym projekcie, jako docelową grupę respondentów, wybrano ekspertów powołanych przez Ministra Zdrowia w grudniu 2018 roku do udziału w zespole do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich [1].

Projekt Narodowego Planu został przygotowany i czekał na przyjęcie przez Radę Ministrów, które zgodnie z informacją zamieszczoną w biuletynie informacji publicznej Kancelarii Prezesa Rady Ministrów powinno było nastąpić w trzecim kwartale 2019 roku [86]. Obecnie oczekuje się, że Plan przyjęty zostanie do końca czerwca 2020 roku [17, 87].

Członkami tego zespołu są między innymi klinicyści, przedstawiciele NFZ, Ministra Zdrowia, AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), organizacji pacjentów skupionych wokół obszaru chorób rzadkich. Uznano, że tak dokonany wybór stanowi kompromis między kryterium różnorodności grup interesariuszy biorących udział w badaniu a ich znajomości tematyki badania.

Założono, że skoro ta konkretna grupa ekspertów została wybrana, aby tworzyć zespół mający wspierać Ministra Zdrowia w obszarze decyzyjnym dotyczącym chorób rzadkich, można przypuszczać, że to ich wiedza i preferencje mają kształtować model opieki nad chorymi z chorobami rzadkimi. W pierwszej kolejności więc, ich preferencje powinny odzwierciedlać kierunki koniecznych zmian i rozwiązań.

W ramach niniejszego projektu zwrócono się do ministra Zbigniewa Króla, przewodniczącego Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, o udział w badaniu preferencji i wsparcie merytoryczne projektu. Poproszono również wszystkich członków zespołu o udział w badaniu. Pełna lista członków zespołu znajduje się w protokole (Rozdział 15.).

Spośród 23 członków, udział w badaniu wzięło 10 osób. Ponadto dla 6 członków zespołu uzyskano zastępstwo w postaci równie uzna-

nych ekspertów tej samej dziedziny, co osoba zastępowana. Ostatecznie uzyskano odpowiedzi łącznie 16 respondentów, w tym ekspertów klinicznych z obszaru chorób rzadkich, przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia, NFZ, AOTMiT oraz stowarzyszeń pacjentów.

6.3. Metodyka przeprowadzania badania

Na podstawie przeglądu metod analitycznych wykorzystywanych w badaniach preferencji wybrano metodę PAPRIKA, jako optymalne narzędzie do wykorzystania w niniejszym projekcie, głównie ze względu na małą liczbę osób w grupie docelowej oraz możliwość przeprowadzenia badania zdalnie, poprzez narzędzie komputerowe online, bez konieczności nadzoru.

Z każdym z członków Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich została przeprowadzona rozmowa telefoniczna, w celu przedstawienia założeń projektu oraz zaproszenia do współpracy.

Po wstępnej rozmowie telefonicznej wysłane zostały do respondentów wiadomości, zawierające opis badania, wraz z opisem atrybutów i zamierzonym sposobem ich interpretowania, aby ujednolicić rozumienie pojęć stosowanych w badaniu, instrukcję postępowania oraz link do programu PAPRIKA, za pomocą którego możliwe było przeprowadzenie badania preferencji. Ankietowani mieli możliwość przerwania badania i skontaktowania się telefonicznie w celu wyjaśnienia wszelkich kwestii (technicznych, dotyczących sposobu rozumienia pytań, itd.), a następnie powrotu do ankiety. Do anek-

su załączono dokumenty przekazane ankietowanym (rozdział 15.).

6.4. Wyniki badania preferencji

W metodzie PAPRIKA preferencje ujawniane przez poszczególnych badanych (tj. pełen ranking wszystkich możliwych wariantów wynikający *implicite* z udzielanych odpowiedzi przy założeniu niezależności kryteriów, spełniania dominacji w sensie Pareto i przechodności preferencji) są reprezentowane liczbami wyrażającymi wagę poszczególnych poziomów wszystkich atrybutów.

Preferencje mogą różnić się między poszczególnymi osobami, a skład badanej grupy wpływa na preferencje zagregowane. Porównując technologie stosowane w rzadkich chorobach, uznano, że konieczne jest głębsze zrozumienie kontekstu decyzyjnego, dlatego też starano się uzyskać opinie ekspertów mających doświadczenie w chorobach rzadkich. Jednak tło i rola ekspertów może mieć wpływ na ich preferencje. Z tego powodu postanowiono ograniczyć arbitralność dotyczącą składu populacji docelowej i zaproszono członków Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, zespołu 23 ekspertów utworzonego przez Ministra Zdrowia – a więc grupę, która niezależnie od przeprowadzanego badania preferencji została uznana na szczeblu centralnym za podmiot właściwy, między innymi do oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich. Trzynastu respondentów odmówiło udziału lub nie można się było z nimi skontaktować. Skierowano zatem ankiety do nowych osób, wykonujących podobne obowiązki w systemie opieki zdrowotnej jak osoby włączone do

Zespołu. Ostatecznie otrzymano odpowiedź od 16 respondentów.

Ponieważ wagi uzyskane dla poszczególnych respondentów traktowane są jako kardynalne (ze względu na przyjęte założenie niezależności z uwagi na preferencje), wartości wag dla indywidualnych respondentów uśredniono. W Tabeli 11 przedstawiono wynik tego uśrednienia. Dodatkowo zawarto w niej wagę dla poszczególnych poziomów atrybutów w relacji do wagi dla najbardziej atrakcyjnego poziomu, aby w bardziej przejrzysty sposób pokazać względną ważność poziomów w ramach poszczególnych atrybutów.

Aby ocenić wpływ zróżnicowania preferencji między respondentami na wynik uśrednienia, wykorzystano metodę bootstrapu nieparametrycznego uwzględniającego skończony rozmiar populacji ogólnej (przy 10 tys. próbach bootstrapowych) [88]. Z definicji, waga dla najmniej atrakcyjnego poziomu dla każdego atrybutu wynosi 0% (ze względu na przyjęcie tego poziomu jako punktu odniesienia). Podobnie, z definicji, łączna waga dla najbardziej atrakcyj-

nych poziomów wszystkich atrybutów wynosi 100%, lecz wagi najbardziej atrakcyjnych poziomów dla poszczególnych atrybutów są obarczone niepewnością oszacowań (skorelowaną tak, aby łączna waga wynosiła 100%).

Największa bezwzględna niepewność (patrząc na tę dla najbardziej atrakcyjnego poziomu), tj. długość przedziału ufności, dotyczy atrybutu związanego z efektem terapeutycznym, zaś najmniejsza – populacji objętej leczeniem. Największa względna niepewność (tj. długość przedziału odniesiona do średniej wagi) dotyczy dostępności leczenia (długość przedziału ufności stanowi ok. 76% wartości wagi), zaś najmniejsza – efektu terapeutycznego (długość przedziału ufności stanowi jedynie ok. 17% wartości wagi).

W aneksie do raportu przedstawiono wyniki badania preferencji dla poszczególnych osób (rozdział 13.) a także porównanie wyników przeprowadzonego badania preferencji z wynikami innych modeli odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 12.8).

TABELA 11. WYNIKI BADANIA PREFERENCJI

KRYTERIUM / POZIOM REALIZACJI	ŚREDNIA WAGA (95% PRZEDZIAŁ UFNOŚCI)	WZGLĘDNA WAGA W RAMACH ATRYBUTU
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (wydłużenie życia lub poprawa jakości)		
Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia)	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	15,0% (13,4%; 16,6%)	39,5%
5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	25,8% (23,0%; 28,6%)	67,9%
10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	31,9% (29,0%; 34,8%)	83,9%
15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	38,0% (34,8%; 41,3%)	100%
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania (nieobejmującego nowej terapii)		
30 lat życia w pełnym zdrowiu	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
20 lat życia w pełnym zdrowiu	4,1% (2,0%; 6,2%)	49,4%
10 lat życia w pełnym zdrowiu	6,2% (3,9%; 8,5%)	74,7%
1 rok życia w pełnym zdrowiu	8,3% (6,0%; 10,5%)	100,0%
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)		
Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4% (6,4%; 10,3%)	61,3%
Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	13,7% (11,8%; 15,6%)	100,0%
Populacja objęta leczeniem		
Mieszana, tj. dorośli i dzieci	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
W większości dzieci	2,6% (1,8%; 3,6%)	100,0%
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów		
Brak wyraźnego korzystnego wpływu na funkcjonowanie	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4% (9,2%; 13,6%)	62,3%
Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	18,3% (15,5%; 21,1%)	100,0%
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie (tj. bez nowej terapii)		
Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
Brak ukierunkowanego leczenia	5,8% (3,6%; 8,0%)	100,0%
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta		
ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,0% (0,0%; 0,0%)	0,0%
ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	6,9% (5,3%; 8,4%)	51,9%
ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	10,4% (8,3%; 12,4%)	78,2%
ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	13,3% (11,0%; 15,6%)	100,0%

07

Propozycja MCDA dla technologii stosowanych w chorobach rzadkich nieonkologicznych w Polsce

Celem projektu było stworzenie propozycji modelu analizy wielokryterialnej dostosowanego do warunków polskiego systemu refundacyjnego, który mógłby zostać wykorzystany jako narzędzie wspierające proces podejmowania decyzji w zakresie refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich w Polsce.

Na podstawie zebranych danych literaturowych oraz doświadczeń innych państw zaprojektowano i przeprowadzono badanie preferencji. Dzięki zaangażowaniu członków Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich Rzadkich (lub – w zastępstwie – innych uznanych ekspertów) określono strukturę preferencji ekspertów w odniesieniu do nieonkologicznych chorób sierocych – tj. określono ważność poszczególnych atrybutów charakteryzujących samą technologię medyczną lub grupę docelową oraz względną ważność różnych poziomów realizacji tych atrybutów. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie w tym zakresie należy traktować jako nieobarczone arbitralnością badaczy w tym sensie, że reprezentują one wprost odpowiedzi udzielane przez respondentów w sytuacjach hipotetycznego wyboru między technologiami (czyli *explicite* reprezentują preferencje respondentów, skoro przez preferencje rozumie się wynik porównań między dostępnymi wariantami). Naturalnie, arbitralny był dobór atrybutów i ich poziomów (choć podyktowany przeglądem literatury i dyskusją własności kandydujących atrybutów), dobór grupy docelowej (podyktowany chęcią uwzględnienia kompetentnych interesariuszy reprezentujących różne instytucje związane z systemem ochrony zdrowia) oraz dobór metody PAPRIKA (podyktowany z kolei ograniczoną wielkością grupy docelowej i korzystnymi podstawami formalnymi metody).

W niniejszym rozdziale przedstawiono możliwe sposoby przełożenia odczytanych preferencji na **model wielokryterialnej oceny technologii medycznej w nieonkologicznych chorobach rzadkich, pozwalający na wsparcie podejmowania decyzji, tj. sprowadzenie oceny dostępnych wariantów nie jedynie do finalnej oceny punktowej, ale do rozstrzygnięcia, czy daną technologię przyjąć, czy odrzucić.**

Na podstawie odczytanych preferencji grupy docelowej zaproponowano przedstawiony poniżej algorytm oceny technologii medycznej stosowanej w chorobie rzadkiej nieonkologicznej. Autorzy niniejszego opracowania nie twierdzą przy tym, że jest to jedyny możliwy do zbudowania, a tym bardziej najlepszy, model oceny.

Zaproponowany algorytm oparty jest bezpośrednio na odczytanych preferencjach. Zaletą tego podejścia jest odniesienie się jedynie i w całości do przeprowadzonego badania preferencji. Ograniczeniem jest brak osadzenia zbudowanego algorytmu w istniejącym procesie HTA, w szczególności brak odniesienia do stosowanego w chorobach powszechnych progu opłacalności (WTP, ang. *Willingness to pay*) wyrażonego w PLN za QALY.

Ocena technologii w ramach zaproponowanego algorytmu realizowana jest w kilku krokach:

Krok 1: Ocenianą technologię należy przeanalizować pod kątem wszystkich siedmiu atrybutów i wybrać opisujący ją poziom. Należy z tabeli odczytać średnią wagę dla wybranych poziomów i zsumować. Jeśli wartość charakteryzująca daną technologię znajduje się pomiędzy wartościami poziomów w tabeli, rekomendujemy wybór wagi, stosując interpolację liniową dla najbliższych poziomów.

Ponieważ preferencje respondentów zostały zbadane jedynie w zakresie poziomów atrybutów przyjętych w badaniu, nie rekomendujemy ekstrapolowania wyników, jeśli wartość charakteryzująca daną technologię znajduje się poza wartościami poziomów w tabeli (należy przyjąć wartość odpowiadającą najbliższemu poziomowi atrybutu).

Krok 2: Obliczoną ocenę łączną należy porównać do wartości progowej. Wartość progowa jest obliczona przy założeniu, że neutralna jest decyzja o finansowaniu hipotetycznej technologii darmowej, niegenerującej żadnych korzyści ani zdarzeń niepożądanych. Taka technologia miałaby łączną ocenę będącą sumą następujących ocen cząstkowych:

- » 0% za efekt terapeutyczny,
- » 0% za rokowanie (preferencja leczenia osób o złym rokowaniu, abstrahując od uzyskiwanego efektu, jest uwzględniona przez założenie, że ta hipotetyczna neutralna technologia jest stosowana u pacjentów z dobrym rokowaniem),

- » 8,4% za bezpieczeństwo (przyjęto, że neutralna technologia nie generuje działań niepożądanych),
- » 0% za populację objętą leczeniem (na mocy analogicznego rozumowania jak dla rokowania),
- » 0% za wpływ na funkcjonowanie rodziny,
- » 0% za dostępność leczenia,
- » 13,3% za koszt inkrementalny (założenie najmniejszego kosztu),

czyli $8,4\% + 13,3\% = 21,7\%$.

Krok 3: Jeśli obliczona wartość dla analizowanej technologii przekracza próg odcięcia 21,7%, rekomendowane jest finansowanie, przy czym im wartość jest większa, tym rekomendacja jest silniejsza (i np. porównując oceny dla kilku technologii, większa wartość oceny wskazuje na większy priorytet przy decyzji o finansowaniu).

W Tabeli 12 przedstawiono przykład zastosowania algorytmu dla interwencji realizującej poziomy opisane w kroku 2.

TABELA 12. PRZYKŁADOWE OBLICZENIA W PROPONOWANYM MODELU MCDA

KRYTERIUM	ATRYBUT	WAGA	WYNIK INTERWENCJI	WYNIK MCDA
Efekt terapeutyczny	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia)	0,0%	x	
	1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	15,0%		
	5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	25,8%		0,0%
	10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	31,9%		
	15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	38,0%		
Rokowanie	1 rok życia w pełnym zdrowiu	8,3%		
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	6,2%		0,0%
	20 lat życia w pełnym zdrowiu	4,1%		
	30 lat życia w pełnym zdrowiu	0,0%	x	
Bezpieczeństwo	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	0,0%		
	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4%	x	8,4%
	Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	13,7%		
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci	0,0%	x	0,0%
	W większości dzieci	2,6%		
Wpływ na rodzinę	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie	0,0%	x	
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%		0,0%
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	18,3%		
Dostępność leczenia	Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%	x	0,0%
	Brak ukierunkowanego leczenia	5,8%		
Koszt inkrementalny	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,0%	x	
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	6,9%		13,3%
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	10,4%		
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	13,3%	x	
Suma				21,7%

08

Walidacja modelu MCDA w ocenie wybranych leków

8.1. Fabrazyme, Replagal i Galafold w terapii choroby Fabry'ego

Choroba Fabry'ego (ICD-10-CM: E75.21) jest wrodzoną, wieloukładową chorobą spichrzeniową z grupy sfingolipidoz, której przyczyną jest niedobór aktywności lizosomalnego enzymu alfa-galaktozydazy A (alfa-GAL A), spowodowany mutacją w zlokalizowanym na chromosomie X genie dla tego enzymu (GLA Xq22). Niedobór alfa-GAL A prowadzi do zaburzeń metabolizmu glikosfingolipidów, a w szczególności globotriaosylceramidu (Gb3), który stopniowo gromadząc się w komórkach tkanek i narządów, prowadzi do ich niewydolności [89–91].

Choroba Fabry'ego należy do grupy chorób ultrarazadkich i jest drugą najczęściej występującą chorobą z grupy „inne sfingolipidozy” (ICD-10: E75.2). Szacuje się, że światowy współczynnik zapadalności dla choroby Fabry'ego mieści się w zakresie 1:40 000 – 1:117 000 [90]. Całkowita liczba pacjentów z chorobą Fabry'ego może być jednak znacznie większa ze względu na trudności w prawidłowym rozpoznaniu choroby. Jak dotąd nie oszacowano współczynników śmiertelności z powodu choroby Fabry'ego, jednakże przyjmuje się, iż przeżycie całkowite wśród mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest o ok. 20 lat krótsze względem populacji ogólnej, natomiast u kobiet – o ok. 10–15 lat [92].

Produkt Fabrazyme (agalzydaza beta) został pozytywnie oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w grudniu 2018 roku. W ramach procesu refundacyjnego został przygotowany standardowy raport HTA, który wykorzystano w niniejszym projekcie. Nie przytaczano szczegółowych

danych dotyczących założeń analizy ekonomicznej dla produktu Fabrazyme, ponieważ są one dostępne w biuletynie informacji publicznej AOTMiT [93].

Produkt Replagal (agalzydaza alfa) został pozytywnie oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w październiku 2018 r. [94]. W ramach procesu refundacyjnego został przygotowany standardowy raport HTA. Raport został opublikowany w domenie publicznej (na stronie AOTMiT), jednak z uwagi na poufność informacji w nim zawartych, część danych jest niejawna (dane te zostały „zaczernione” w opublikowanej wersji raportu HTA). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wykorzystano jedynie część jawną z opublikowanych raportów, a dodatkowo uzupełniono dokument o dane odnalezione w domenie publicznej.

Produkt Galafold (migalastat) został pozytywnie oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2019 r. [95]. W ramach procesu refundacyjnego został przygotowany standardowy raport HTA. Raport został opublikowany w domenie publicznej (na stronie AOTMiT), jednak z uwagi na poufność informacji w nim zawartych, część danych jest niejawna (dane te zostały „zaczernione” w opublikowanej wersji raportu HTA). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wykorzystano jedynie część jawną z opublikowanych raportów, a dodatkowo uzupełniono dokument o dane odnalezione w domenie publicznej.

Obecnie leki Fabrazyme oraz Replagal są finansowane ze środków publicznych. Na potrzeby analizy MCDA rozważono je jednak w kontekście braku ich refundacji i ogólnie – braku refundacji leczenia przyczynowego choroby Fabry-

'ego, czyli w odniesieniu do sytuacji, w jakich powstawały raporty HTA dla tych interwencji.

Preparat Galafold nie jest refundowany i analiza MCDA dla tej interwencji przedstawiona została w kontekście obecnej sytuacji w zakresie dostępności leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego, tj. przy uwzględnieniu refundacji preparatów Fabrazyme i Replagal.

Zastosowane rozwiązanie oznacza w szczególności, że 2 kryteria związane bezpośrednio z samą chorobą, a nie z interwencją, tj. ciężkość choroby i dostępność leczenia, są dla poszczególnych leków realizowane na różnych poziomach. W przypadku preparatów Fabrazyme i Replagal kontekstem jest bowiem sytuacja braku dostępności leczenia przyczynowego i wynikający z niej ciężki przebieg choroby, w przypadku preparatu Galafold natomiast ocena leku przeprowadzana jest przy założeniu dostępności innych opcji terapeutycznych modyfikujących naturalny przebieg choroby.

Przyjęte rozwiązanie z jednej strony odpowiada faktycznym historycznym uwarunkowaniom procesu refundacyjnego dla rozważanych preparatów, a z drugiej umożliwia porównanie wyników analizy MCDA dla stosunkowo podobnych interwencji w różnym kontekście dostępności refundowanych terapii.

8.1.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH KRYTERIÓW – FABRAZYME I REPLAGAL

Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia

Stosowanie u pacjentów z chorobą Fabry'ego agalazydazy alfa (Replagal) i agalazydazy beta

(Fabrazyme) w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego prowadzi do spowolnienia progresji choroby i zmniejszenia częstości odczuwania dolegliwości bólowych o maksymalnym natężeniu, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii.

W celu oszacowania efektu terapeutycznego agalazydazy alfa i beta w porównaniu do braku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej przeprowadzono analizy ekonomiczne w formie analiz kosztów-użyteczności [93, 94].

Zgodnie z wynikami opracowanego modelu ekonomicznego, oszacowana dla agalazydazy beta (Fabrazyme), średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 18,84 QALY, natomiast w przypadku braku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 13,64 QALY, co oznacza, że zastosowanie leku Fabrazyme przekłada się na dodatkowo 5,20 QALY. W przypadku agalazydazy alfa (Replagal) opublikowane przez AOTMiT wyniki to 13,53 QALY w przypadku zastosowania ocenianej interwencji i 11,21 QALY w przypadku ograniczenia się do uprzednio dostępnego leczenia, co przekłada się na różnicę wynoszącą 2,32 QALY.

W ramach niniejszego raportu pomimo wskazanych rozbieżności przyjęto dla dalszych obliczeń, że wyniki dla obu preparatów są takie same, w obliczeniach zdecydowano się wykorzystać wartości z raportu dla preparatu Fabrazyme.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalazydazy beta oraz agalazydazy alfa (stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie 5,2 roku życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia).

Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobejmującego nowej terapii

Choroba Fabry'ego ma charakter postępujący. Wraz z upływem czasu oraz akumulacją glikosfingolipidów w komórkach tkanek zwiększa się ryzyko powstawania nieodwracalnych uszkodzeń narządowych, w wyniku których dochodzi do skrócenia życia pacjentów [96]. Przeżycie mężczyzn z chorobą Fabry'ego jest krótsze o ok. 20 lat względem populacji ogólnej, natomiast przeżycie kobiet – o ok. 10–15 lat [92]. Według danych zebranych w ramach Fabry Registry najczęstszymi przyczynami przedwczesnych zgonów pacjentów z chorobą Fabry'ego są zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa (ok. 50%), choroba naczyniowa-mózgowa (12,5%) oraz niewydolność nerek (10,7%) [97].

Leczenie objawowe opiera się na leczeniu bólu neuropatycznego oraz leczeniu innych objawów chorobowych i powikłań. Nie przyczynia się natomiast ono do spowolnienia postępu choroby.

Oszacowana w modelach ekonomicznym średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 13,64 QALY i 11,21 QALY w przypadku braku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej odpowiednio w modelu dla preparatu Fabrazyme i Replagal. Analogicznie jak w przypadku kryterium efektu terapeutycznego, w ramach przeprowadzonej poniżej oceny MCDA dla obu leków, uwzględniono wartość z raportu dla preparatu Fabrazyme.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalzydazy alfa i agalzydazy beta (stosowanej w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie 13,6 roku życia w pełnym zdrowiu.

Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)

Zebrane dane wskazują, iż agalzydaza beta jest terapią o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie obserwowano bowiem podwyższonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem agalzydazą beta w porównaniu do grupy BSC (leczenie objawowe, *Best Supportive Care*). Wyjątek pod tym względem stanowią zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie agalzydazy beta niż w grupie BSC – zdarzenia te obejmowały w większości reakcje związane z infuzją o łagodnym i przemijającym charakterze. Występujące zdarzenia rzadko były przyczyną przerwania terapii i tylko w pojedynczych przypadkach uznawano je za ciężkie. Dane pochodzące z faz przedłużonych potwierdzają wyniki badań randomizowanych i nie wskazują, aby długoterminowa terapia agalzydazą beta wiązała się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich i niespodziewanych zdarzeń niepożądanych [98–100].

W badaniach dotyczących leczenia agalzydazą alfa nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do placebo, występowały łagodne reakcje związane z wlewem oraz miano przeciwciał IgG 1:2. Odnosnie do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki badań opracowanych na podstawie rejestrów medycznych wskazują na znaczne zwiększenie występowania depresji, nadciśnienia,

upośledzenia słuchu, rogówki wirowatej i duszności u pacjentów po 4-letnim leczeniu agalzydą alfa. Trudno jednak wnioskować o negatywnym wpływie leku na większą częstość występowania tych zdarzeń, ponieważ brak jest takich danych w badaniach z grupą kontrolną.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalzydazy beta i agalzydazy alfa (stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)”.

Populacja objęta leczeniem

Według odnalezionych wytycznych celem leczenia przyczynowego pacjentów z chorobą Fabry'ego jest zahamowanie postępu choroby i niewydolności narządowej, wywołanej akumulacją Gb3, a jeśli to możliwe – również cofnięcie zmian, wydłużenie życia oraz poprawa jego jakości u pacjentów [89, 101–106]. W większości wytycznych rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej jest rekomendowane u pacjentów objawowych, a szczególnie wówczas, gdy doszło do manifestacji objawów choroby Fabry'ego ze strony serca i układu naczyniowego, nerek lub układu nerwowego i mózgu [101, 103–107]. Jednocześnie, w większości wytycznych rekomenduje się rozpoczęcie leczenia możliwie jak najwcześniej, gdyż opóźnienie jego wdrożenia może prowadzić do wystąpienia nieodwracalnych uszkodzeń narządów w wyniku choroby Fabry'ego [89, 101–103, 105, 106]. Autorzy niektórych wytycznych rozważają także możliwość rozpoczęcia terapii u bezobjawowych chłopców w wieku 10–13 lat (ACMG 2006), bezobjawowych mężczyzn w wieku >16 r.ż. z klasyczną postacią choroby Fabry'ego (wytyczne europejskie 2016), a także

bezobjawowych mężczyzn niezależnie od wieku (MPE 2018), co podyktowane jest aktualnym stanem wiedzy wskazującym, iż u mężczyzn częściej i szybciej dochodzi do progresji choroby niż u kobiet [103, 106, 107]. Rozpoczęcie terapii u bezobjawowych kobiet generalnie nie jest zalecane, ze względu na losową inaktywację chromosomu X, przez którą trudno przewidzieć, w jakim czasie i stopniu będzie u nich następowała progresja choroby [89]. Jedynie w wytycznych MPE 2018 stwierdza się, iż można rozważać rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej u bezobjawowych kobiet, u których istnieją przesłanki laboratoryjne, histologiczne lub obrazowe wskazujące na uszkodzenia kluczowych narządów, lub u których zbadany wzór inaktywacji chromosomu X wskazuje na dominację ekspresji zmutowanej formy genu GLA [107].

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalzydazy alfa i agalzydazy beta (stosowanej w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „populacja mieszana, tj. dorośli i dzieci”.

Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów

Choroba Fabry'ego dotyczy niemal wszystkich obszarów funkcjonowania pacjenta, tj.: codziennych aktywności, aktywności zawodowej, realizacji planów życiowych, funkcjonowania psychicznego oraz kontaktów społecznych.

Stosowanie leczenia przyczynowego u chorych powoduje zahamowanie/opóźnienie postępu choroby oraz ograniczenie występowania epizodów dolegliwości somatycznych. Dzięki temu pacjenci zdecydowanie rzadziej potrzebują pomocy domowników w prostych czynnościach dnia codziennego, jak również mogą podjąć

aktywność poza domem (ma to zasadniczy wpływ na funkcjonowanie dzieci, które dzięki leczeniu przyczynowemu mogą aktywnie spędzać czas). Należy również zaznaczyć, iż dostęp do skutecznego leczenia pozwala pacjentom na podjęcie lub utrzymanie pracy zawodowej, co ma niebagatelny wpływ na dochody całej rodziny. Pacjenci poddani terapii agalzydazy beta zwracali uwagę na poprawę swojej kondycji psychicznej, zwiększenie poczucia pewności siebie oraz bezpieczeństwa. Pomimo wykazanych korzyści enzymatyczna terapia zastępcza nie umożliwia pełnego zahamowania postępu choroby i cofnięcia zmian chorobowych.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalzydazy alfa i agalzydazy beta (stosowanej w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania”.

Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez rozważanej terapii

Leczenie pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmuje leczenie przyczynowe, w ramach którego stosuje się enzymatyczną terapię zastępczą lub terapię chaperonową i/lub leczenie objawowe, które jest dostosowywane do potrzeb pacjenta w zależności od manifestacji i przebiegu choroby.

W kontekście przeprowadzanej analizy rozważa się sytuację sprzed wprowadzenia refundacji preparatów Fabrazyme i Replagal, a więc sytuację, w której nie jest refundowane żadne leczenie przyczynowe choroby Fabry'ego.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalzydazy alfa i agalzydazy

zy beta (stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „brak ukierunkowanego leczenia”.

Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta

Średni roczny koszt (w przeliczeniu na pacjenta) stosowania agalzydazy alfa i agalzydazy beta wynosi około ok. 700 000 zł. Należy przy tym zaznaczyć, iż średni koszt jest zależny od masy ciała pacjenta. Przyjęto jednocześnie upraszczająco, że koszt leczenia bez zastosowania tych preparatów to 0 zł.

Oszacowanie kosztu przeprowadzone zostało w oparciu o aktualne ceny z obowiązującego od 1 marca 2019 roku obwieszczenia Ministra Zdrowia [108].

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla agalzydazy alfa i agalzydazy beta (stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego) – średni roczny koszt w porównaniu do dotychczasowego leczenia, warunek został spełniony na poziomie 700 000 zł.

8.1.2. WYNIK I INTERPRETACJA – FABRAZYME I REPLAGAL

Na podstawie przeprowadzonej analizy spełnienia poszczególnych kryteriów opracowanego modelu MCDA przez lek Fabrazyme oraz Replagal dokonano ich oceny. Podsumowanie przedstawiono w Tabeli 13.

Wartość uzyskana przez preparaty Fabrazyme i Replagal w ramach oceny przeprowadzonej z zastosowaniem algorytmu 1 to 69,90%. Przekracza ona próg odcięcia 21,70%, co w przyjętym modelu oznacza rekomendację finansowania tych technologii.

TABELA 13. OCENA LEKU FABRAZYME I REPLAGAL WG MODELU MCDA – PRZY ZAŁOŻENIU BRAKU DOSTĘPNOŚCI ENZYMATYCZNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ

KRYTERIUM	POZIOM REALIZACJI	WYNIK DLA FABRAZYME	WYNIK DLA REPLAGAL	WAGA	WYNIK MCDA - FABRAZYME	WYNIK MCDA - REPLAGAL
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości):	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia)			0,0%		
	1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)			15,0%		
	5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	5,2 roku życia w pełnym zdrowiu	5,2 roku życia w pełnym zdrowiu	25,8%	26,04%	26,04%
	10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)			31,9%		
	15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)			38,0%		
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobejmującego nowej terapii	1 rok życia w pełnym zdrowiu			8,3%		
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	13,64 roku życia w pełnym zdrowiu	13,64 roku życia w pełnym zdrowiu	6,2%	5,44%	5,44%
	20 lat życia w pełnym zdrowiu			4,1%		
	30 lat życia w pełnym zdrowiu			0,0%		
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)			0,0%		
	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	x	x	8,4%	8,4%	8,4%
	Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)			13,7%		
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci	x	x	0,0%	0,0%	0,0%
	W większości dzieci			2,6%		
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie			0,0%		
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	x	x	11,4%	11,4%	11,4%
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania			18,3%		

KRYTERIUM	POZIOM REALIZACJI	WYNIK DLA FABRAZYME	WYNIK DLA REPLAGAL	WAGA	WYNIK MCDA - FABRAZYME	WYNIK MCDA - REPLAGAL
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii	Dostępne ukierunkowane leczenie			0,0%		
	Brak ukierunkowanego leczenia	x	x	5,8%	5,8%	5,8%
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			0,0%		
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			6,9%		
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			10,4%	12,82%	12,82%
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,7 mln zł	0,7 mln zł	13,3%		
Suma					69,90%	69,90%

8.1.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH KRYTERIÓW – GALAFOLD

Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia

Porównanie z lekiem Fabrazyme oraz Replagal (leki finansowane obecnie ze środków publicznych) zostało przeprowadzone jako analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i charakter *non inferiority* badania porównującego migalastat oraz agalzydazę alfa i beta.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry’ego), warunek

został spełniony na poziomie „brak efektu” (z uwagi na brak dowodów na wyższą efektywność kliniczną migalastatu nad agalzydazą beta oraz agalzydazą alfa w leczeniu populacji docelowej).

Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobejmującego nowej terapii

Od 1 września 2019 roku finansowane jest ze środków publicznych leczenie przyczynowe choroby Fabry’ego – lek Fabrazyme oraz Replagal. Oszacowana w modelu ekonomicznym dla leku Fabrazyme średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 18,84 QALY, natomiast oszacowana w modelu ekonomicznym dla leku Replagal średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 13,53 QALY. W analizie, jako punkt odniesienia dla

preparatu Galafold, zdecydowano się (spójnie z poprzednio przyjmowanymi założeniami dotyczącymi efektywności agalzydazy alfa i beta) wziąć pod uwagę wyższą z uzyskanych wartości (rozwiązanie konserwatywne).

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „18,8 roku w pełnym zdrowiu”.

Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)

W badaniu ATTRACT porównującym stosowanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i poszczególnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w analizowanych ramionach badania. Poważne zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością w ramieniu migalastatu (19%) niż w ramieniu enzymatycznej terapii zastępczej (33%), jednak wynik nie był istotny statystycznie. Zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter i zostały ocenione jako niemające związku z przyjmowaną terapią.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)”.

Populacja objęta leczeniem

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Galafold wskazany jest do leczenia pacjentów w wieku 16 lat lub starszych z chorobą Fabry'ego.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „populacja mieszana, tj. dorośli i dzieci”.

Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów

W analizie przyjęto założenie o braku istotnych różnic pomiędzy rozważaną terapią a enzymatyczną terapią zastępczą w kontekście wpływu na przebieg choroby Fabry'ego.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie”.

Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii

Leczenie przyczynowe choroby Fabry'ego w postaci agalzydazy beta (Fabrazyme) oraz agalzydazy alfa (Replagal) finansowane jest ze środków publicznych od 1 września 2019 r.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego), warunek został spełniony na poziomie „dostępne ukierunkowane leczenie”.

Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta

Średni roczny koszt stosowania migalastatu w raporcie dla Fabrazyme (w przeliczeniu na pacjenta) określono na ok. 1,15 mln zł (w oparciu o cenę leku z Wielkiej Brytanii, nie odnaleziono bardziej adekwatnych danych [93]).

Średni roczny koszt stosowania agalzydazy alfa i agalzydazy beta wynosi (w przeliczeniu na pacjenta) około 700 000 zł. Należy przy tym zaznaczyć, iż średni koszt jest zależny od masy ciała pacjenta.

Terapia z zastosowaniem migalastatu jest więc rocznie o ok. 500 000 zł droższa niż terapia z zastosowaniem agalzydazy alfa lub agalzydazy beta.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla migalastatu (stosowanego w leczeniu choroby Fabry'ego) – średni rocz-

ny koszt w porównaniu do dotychczasowego leczenia – warunek został spełniony na poziomie ok. 0,5 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii).

8.1.4. WYNIK I INTERPRETACJA – GALAFOLD

Wartość uzyskana przez preparaty Galafold w ramach oceny przeprowadzonej z zastosowaniem algorytmu MCDA to 26,05%. Przekracza ona próg odcięcia 21,70%, co w przyjętym modelu oznacza rekomendację finansowania tej technologii.

TABELA 14. OCENA LEKU GALAFOLD WG MODELU MCDA – PRZY ZAŁOŻENIU DOSTĘPNOŚCI ENZYMATYCZNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ

KRYTERIUM	POZIOM REALIZACJI	WYNIK	WAGA	WYNIK MCDA
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości):	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/ jakością życia)	x	0,0%	0,0%
	1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)		15,0%	
	5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)		25,8%	
	10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)		31,9%	
	15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)		38,0%	
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobejmującego nowej terapii	1 rok życia w pełnym zdrowiu		8,3%	4,35%
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	18,8 lat życia w pełnym zdrowiu	6,2%	
	20 lat życia w pełnym zdrowiu		4,1%	
	30 lat życia w pełnym zdrowiu		0,0%	
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)		0,0%	8,4%
	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	x	8,4%	
	Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)		13,7%	
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci	x	0,0%	0,0%
	W większości dzieci		2,6%	

KRYTERIUM	POZIOM REALIZACJI	WYNIK	WAGA	WYNIK MCDA
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie	x	0,0%	0,0%
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania		11,4%	
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania		18,3%	
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii	Dostępne ukierunkowane leczenie	x	0,0%	0,0%
	Brak ukierunkowanego leczenia		5,8%	
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)		0,0%	13,3%
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)		6,9%	
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)		10,4%	
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,5 mln zł	13,3%	
Suma				26,05%

8.2. Cerdelga w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6

Choroba Gauchera jest uwarunkowaną genetycznie chorobą spichrzeniową, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Z powodu niewystarczającej aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, która uniemożliwia właściwy rozkład glukocerebrozydu (głównego składnika błony komórkowej) do glukozy i ceramidu, dochodzi do zaburzenia metabolizmu glikolipi-

dów komórkowych [109, 110]. W konsekwencji glukocerebrozyd gromadzi się w lizosomach komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, w szczególności makrofagach, które przybierają charakterystyczny wygląd i są określane jako komórki Gauchera. Choroba Gauchera jest najczęściej występującą chorobą lizosomalną zaliczaną do grupy sfingolipidoz [111].

Choroba Gauchera występuje w 3 typach:

- » **Typ 1** (określany jako typ „dorosły”) – jest to najczęstszy typ choroby; szacuje się, że stanowi około 94% przypadków [112]. Nie występują objawy neurologiczne, natomiast przejawia się objawami hematologicznymi, mogą również pojawić się zmiany kostne oraz trzewne [113].
- » **Typ 2** – jest to ostra postać neurologiczna, nazywana również niemowlęcą. Poprzez

szybki postęp znacznie skraca długość życia dziecka – okres przeżycia nie przekracza 2 lat. Głównym objawem klinicznym są zaburzenia neurologiczne, choć możliwe jest wystąpienie również ciężkich objawów ogólnoustrojowych [113].

- » **Typ 3** – jest to podostra postać neurologiczna, nazywana również młodzieńczą. Jest to postać klinicznie niejednorodna, występują objawy systemowe podobne do tych charakterystycznych dla typu 1 oraz objawy neurologiczne charakterystyczne dla typu 2 [113].

Choroba Gauchera występuje we wszystkich szerokościach geograficznych, z częstością nie mniejszą niż 1:60 000 urodzeń w populacji ogólnej. Szacuje się, iż na typ 1 choruje około 30 000 osób na świecie.

Eliglustat to w pełni innowacyjna, doustna forma leczenia z grupy terapii redukcji substratu dla dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, która wskazana jest do stosowania także jako leczenie pierwszego rzutu. Stanowi pierwszą opcję terapeutyczną, która w pełni zaspokaja potrzeby pacjentów nie tylko ściśle związane z długotrwałymi efektami leczenia, ale także z poprawą komfortu codziennego życia, poprzez uniknięcie stresu wynikającego z potrzeby częstego pojawiania się w ośrodku zdrowia, jak ma to miejsce w przypadku stosowanej w formie dożylnych infuzji enzymatycznej terapii zastępczej.

Produkt Cerdelga (eliglustat) został pozytywnie oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w październiku 2018 roku. W ramach procesu refundacyjnego został przygotowany standardowy raport HTA, który wykorzystano w niniejszym projekcie. Nie przytaczano szczegółowych danych dotyczących założeń analizy farmakoekono-

micznej dla produktu Cerdelga, ponieważ są one dostępne w biuletynie informacji publicznej AOTMiT [114].

Pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 w Polsce mają dostęp do leczenia przyczynowego – refundacją objęte są preparaty Cerezym – substancja czynna imigluceraza i VPRIV – substancja czynna welagluceraza alfa.

8.2.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH KRYTERIÓW - CERDELGA

Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia

Przeprowadzona analiza kliniczna dla leku Cerdelga wykazała, że stosowanie eliglustatu w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 cechuje się porównywalną (nie gorszą) skutecznością i bezpieczeństwem w stosunku do postępowania opartego o enzymatyczną terapię zastępczą w postaci imiglucerazy. Porównanie skuteczności podawania eliglustatu oraz imiglucerazy lub welaglucerazy alfa w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, niepoddanych wcześniej leczeniu, wykazało identyczny kierunek zmian (poprawa w obu ramionach względem wartości wyjściowych) oraz zbliżone wartości.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera), warunek został spełniony na poziomie „brak efektu” (z uwagi na brak dowodów na wyższą efektywność kliniczną eliglustatu nad imiglu-

cerazą oraz welaglucerazą alfa w leczeniu populacji docelowej).

Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobejmującego nowej terapii

Choroba Gauchera typu 1 może ujawnić się w dowolnym momencie życia chorego, od dnia urodzenia – po późną dorosłość, dodatkowo prezentując bardzo zróżnicowane objawy, od splenomegalii, hepatomegalii, opóźnienia wzrostu i destrukcyjną chorobę kości w dzieciństwie – po łagodną hepatomegalię w wieku 70–80 lat. Objawy choroby pojawiające się już w dzieciństwie zwiastują szybki postęp choroby. Dodatkowo tempo rozwoju symptomów choroby może następować niejednokrotnie, przykładowo schorzenia hematologiczne nie muszą występować równocześnie z chorobami układu kostnego. Nasilenie choroby w jednym z organów nie jest skorelowane z pogorszeniem się stanu pozostałych narządów.

Według dostępnych źródeł, u osób dotkniętych chorobą Gauchera typu 1, ból kostny i przemęczenie są najbardziej osłabiającymi objawami choroby, częstokroć uniemożliwiającymi pracę, naukę, udział w życiu społecznym, a nawet aktywność fizyczną.

W opracowaniu prezentowanym w biuletynie informacji publicznej AOTMiT [114] szacowana długość życia pacjentów to 21,39 roku życia. W analizie tej nie rozważano jakości życia chorych, a więc nie określono rokowania w kontekście liczby lat w pełnym zdrowiu. W celu określenia jakości życia pacjentów z analizowanej populacji podjęto niezależną próbę oszacowania tego parametru. W ramach przeszukania bazy PubMed odnaleziono opracowanie Hadi 2018 [115], w którym oceniano

jakość życia pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 leczonych przyczynowo. Użyteczność stanu zdrowia u osoby z chorobą Gauchera typu 1 poddanej leczeniu przyczynowemu określono w tym opracowaniu na 0,73–0,89. Kompilacja tych wartości z oczekiwaną liczbą lat życia prowadzi do oszacowania 16–19 lat życia w pełnym zdrowiu (średnia: 17,3 roku).

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera), warunek został spełniony na poziomie 17,3 roku w pełnym zdrowiu.

Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy byli wcześniej objęci terapią, uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne ENCORE [116]. W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, nieleczonych wcześniej, zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania ENGAGE) oraz imiglucerazy (z próby klinicznej Ben Turkia 2013).

Dla wybranych punktów końcowych wystąpiły różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść imiglucerazy (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia, poważne zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, astenia, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, nudności oraz ból brzucha [116] w 12-miesięcznym okresie obserwacji w populacji uprzednio leczonych, zdarzeń niepożądanych ogółem w popula-

cji pacjentów uprzednio nieleczonych), jednak w oparciu o wyniki ankiety z ekspertami medycznymi, należy stwierdzić, iż ww. różnice nie są klinicznie istotne, mając na uwadze stan pacjentów i stopień zaawansowania choroby [116]. Co więcej, dla większości raportowanych zdarzeń nie występowały statystycznie istotne różnice w częstości występowania.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa eliglustatu i imiglucerazy należy uznać za zbliżony. Różnice pomiędzy porównywanymi substancjami w zakresie kilku parametrów bezpieczeństwa nie mają istotnego znaczenia klinicznego [116].

Nie odnaleziono badań typu *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) porównujących bezpieczeństwo eliglustatu z welaglucerazą alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, poddanych wcześniejszej terapii [116].

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, nieleczonych wcześniej, zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania ENGAGE) oraz welagluceraży alfa (z prób klinicznych Ben Turkia 2013 oraz Gonzalez 2013). Należy podkreślić, iż profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa w analizowanym wskazaniu jest bardzo podobny. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, któremu podawano eliglustat lub welaglucerażę alfa (badanie Gonzalez 2013), nie został utracony z badania. Odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był co prawda wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano welaglucerażę alfa, należy jednak pamiętać, że nie były to zdarzenia niepożądane określone jako związane z zastosowaną terapią [116].

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera), warunek został spełniony na poziomie „brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)”.

Populacja objęta leczeniem

W ramach opracowanej analizy klinicznej oraz ekonomicznej uwzględniono populację dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera), warunek został spełniony na poziomie „populacja mieszana, tj. dorośli i dzieci”.

Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów

Choroba Gauchera dotyczy niemal wszystkich obszarów funkcjonowania pacjenta, tj.: codziennych aktywności, aktywności zawodowej, realizacji planów życiowych, funkcjonowania psychicznego oraz kontaktów społecznych. Badania wykazały, że u niektórych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 zmęczenie jest najbardziej upośledzającym ich normalne funkcjonowanie objawem choroby, negatywnie wpływającym na zdolność chorych do pracy, nauki i aktywności społecznej, a więc prowadzącym do niepełnosprawności funkcjonalnej [117, 118]. Pacjenci z chorobą Gauchera niejednokrotnie wymagają pomocy rodziny lub opiekunów w czynnościach życia codziennego. Osoby z nasilonymi objawami wymagają również pomocy w dotarciu do ośrodków ambulatoryjnych, w których poda-

je się aktualnie dostępne leczenie. Zarówno pacjenci, jak i ich opiekunowie potwierdzają, iż choroba ma istotny wpływ na ich aktywność fizyczną, społeczną i zdrowie emocjonalne będące konsekwencją progresji choroby oraz obciążenia finansowego związanego z terapią [119].

Eliglustat podawany w formie doustnej spełnia oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują taki sposób aplikacji leku, jest to zarazem mniej inwazyjna opcja terapeutyczna w porównaniu do aktualnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej [120, 121]. Ponadto, rzadsze wizyty pacjentów w ośrodkach, w których wydawany jest eliglustat, mogą obniżyć poziom stresu, zaoszczędzić czas oraz zmniejszyć obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo forma podania leku może mieć korzystny wpływ także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej, tym samym pozytywnie rzutując na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego, jak również odciążając rodziny/opiekunów osób chorych.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera), w kontekście porównania z dostępnym leczeniem, warunek został spełniony na poziomie „brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie”.

Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii

Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej opublikowanymi w 2017 roku [122] standardem leczenia choroby Gauchera typu 1 i typu 3 jest enzymatyczna terapia zastępcza za pomocą imiglucerazy dostępnej obecnie w ramach programu lekowego B.23. Od marca 2014 dostęp-

ne jest także enzymatyczne leczenie za pomocą welaglucerazy alfa w programie lekowym.

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera), warunek został spełniony na poziomie „dostępne ukierunkowane leczenie”.

Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta

Średni roczny koszt stosowania eliglustatu (w przeliczeniu na pacjenta) wynosi ok. 1,2 mln zł i jest wyższy od kosztu stosowania imiglucerazy i welaglucerazy alfa szacowanego na ok. 0,5–0,75 mln zł (dane z modelu dla preparatu Cerdelga [116], nie podejmowano prób aktualizacji tego modelu w związku z objęciem refundacją preparatu Cerdelga w marcu 2020 roku [108]). Dodatkowy koszt roczny ponoszony na terapię eliglustatem w porównaniu do terapii imiglucerażą lub welaglucerażą alfa to 0,45–0,70 mln zł (średnia 0,6 mln zł).

Według analizowanego kryterium MCDA wykonanej dla eliglustatu (stosowanego w leczeniu choroby Gauchera) – roczny koszt w porównaniu do dotychczasowego leczenia, warunek został spełniony na poziomie ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii).

8.2.2. WYNIK I INTERPRETACJA - CERDELGA

Na podstawie przeprowadzonej analizy spełniania poszczególnych kryteriów opracowanego modelu MCDA przez lek Cerdelga dokonano jego oceny. Podsumowanie przedstawiono w Tabeli 15.

TABELA 15. OCENA LEKU CERDELGA WG MODELU MCDA

KRYTERIUM	ATRYBUT	WAGA	WYNIK DLA CERDELGA	WYNIK MCDA
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości):	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia)	0,0%	x	
	1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	15,0%		
	5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	25,8%		0,0%
	10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	31,9%		
	15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	38,0%		
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania nieobejmującego nowej terapii	1 rok życia w pełnym zdrowiu	8,3%		
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	6,2%	17,3	4,67%
	20 lat życia w pełnym zdrowiu	4,1%		
	30 lat życia w pełnym zdrowiu	0,0%		
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	0,0%		
	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4%	x	8,4%
	Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	13,7%		
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci	0,0%	x	0,0%
	W większości dzieci	2,6%		
Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie	0,0%	x	
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%		0,0%
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	18,3%		
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie, tj. bez nowej terapii	Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%	x	0,0%
	Brak ukierunkowanego leczenia	5,8%		

KRYTERIUM	ATRYBUT	WAGA	WYNIK DLA CERDELGA	WYNIK MCDA
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,0%		
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	6,9%		13,3%
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	10,4%		
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	13,3%	x	
Suma				26,37%

Wartość uzyskana przez preparaty Galafold w ramach oceny przeprowadzonej z zastosowaniem algorytmu MCDA to 26,37%. Przekracza ona próg odcięcia 21,70%, co w przyjętym modelu oznacza rekomendację finansowania tej technologii.

8.3. Wnioski z walidacji

W kontekście przedstawionych przykładów uwidacznia się fakt, że przygotowana skala ma zastosowanie do leków sierocych nieonkologicznych w sytuacji, gdy z ich zastosowaniem wiąże się jakaś dodatkowa korzyść kliniczna, o którą względnie trudno w sytuacji, gdy są już dostępne ukierunkowane i swoiste terapie.

W przypadku oceny kolejnych interwencji dla tej samej populacji – tj. w sytuacji dostępności innych skutecznych leków w analizowanym wskazaniu, pomimo że analizowany lek należy do grupy leków sierocych, zastosowanie ma

raczej analiza minimalizacji kosztów. Korzyści uwypuklone przez zastosowanie analizy MCDA są w takim przypadku minimalne, nie ma ponadto, w ramach tak zaprojektowanej analizy MCDA, możliwości wykazania kosztu niższego niż koszt obecnie stosowanego leczenia. Jednocześnie jednak należy zauważyć, że w sytuacji decydowania o finansowaniu interwencji, o efekcie zdrowotnym zbliżonym do osiąganego obecnie i niższym koszcie, zastosowanie MCDA nie wydaje się celowe i wynik analizy minimalizacji kosztów powinien być wystarczający.

W przypadku interwencji zestawianych z brakiem skutecznego leczenia przyczynowego analiza MCDA pozwoliła natomiast uwypuklić korzyści z zastosowania nowych interwencji przez wpisanie standardowych miar zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu i dodatkowego kosztu w kontekst rokowania w chorobie, wpływu interwencji na funkcjonowanie rodziny i fakt, że dla rozważanej populacji nie jest dostępne adekwatne leczenie.

09

Możliwości zastosowania MCDA w procesie refundacyjnym na świecie i w Polsce

Jak pokazuje przegląd praktyki refundacyjnej z innych krajów, agencje oceny technologii medycznych stosują różne podejścia do oceny zasadności refundacji leków sierocych. Choć MCDA jest metodą obecnie postrzeganą jako najbardziej wiarygodna i zasadna do tego celu, w Europie dopiero zaczyna się obserwować trend polegający na próbach implementacji MCDA do procesu refundacyjnego, w skali całego kraju bądź w niektórych rejonach, także w formie pilotażowych projektów. Niemniej doświadczenia w zakresie praktycznego wykorzystania MCDA nie są jeszcze bardzo szerokie. Trudno jest zatem ocenić realny wpływ tej metody na politykę lekową i dostępność leków dla chorych. Warto tu przytoczyć przykład Szkocji, w której w 2014 roku wprowadzono rozwiązanie zbliżone do analizy wielokryterialnej (jednak bez nadania wag kryteriom) [29].

Obok opisywanych w literaturze korzyści z zastosowania MCDA, istnieją także pewne obawy i trudności związane ze stworzeniem analizy wielokryterialnej, właściwej dla różnych obszarów zdrowotnych i różnych grup interesariuszy. Obecnie istnieje wiele publikacji dotyczących stosowania analiz typu MCDA, wybieranych ze względu na doświadczenia i preferencje badaczy. Większość z nich opublikowana została w ciągu kilku poprzednich lat, co świadczy o aktualnym wzroście zainteresowania analizą MCDA w refundacji leków sierocych. Z tego względu brak jest jeszcze jednoznacznych wytycznych wskazujących na najbardziej wiarygodne metody czy też odpowiedni sposób ich wyboru [29].

Patrząc na doświadczenia zagraniczne, należy stwierdzić, iż MCDA lub rozwiązania do niej zbliżone są z reguły jednym z elementów oceny zasadności refundacji. Dlatego też jako niezasadne uznać należy wskazywane w literaturze

trudności związane z wprowadzeniem analizy MCDA, związane z obawą przed ustrukturyzowaniem lub też zalgorytmizowaniem procesu refundacyjnego, w rezultacie czego decyzje decydentów sprowadzać miałyby się do zaakceptowania wyniku wskazanego przez algorytm. Sama analiza obejmuje wiele aspektów terapii, które ujęte zostały w ramy zdefiniowanych kryteriów. Dzięki temu może być ona zastosowana do różnych problemów zdrowotnych, dając decydentom i pacjentom poczucie równego traktowania. Dlatego też ważne jest przyjęcie kryteriów uniwersalnych, tj. adekwatnych do różnych chorób rzadkich i zwrócenie szczególnej uwagi na zachowanie w nich logicznego porządku i spójności. Ponadto, pomimo wskazanych obaw, w ocenie autorów raportu uwzględnienie w procesie refundacyjnym MCDA wydaje się zasadne, zwłaszcza w kontekście obecnej sytuacji, w której specyfika leków sierocych na żadnym etapie procesu refundacyjnego w Polsce nie jest *explicite* uwzględniana.

9.1. MCDA w procesach refundacyjnych na świecie

Miejsce analizy wielokryterialnej w procesie refundacyjnym może być ustalone wielorako, na co wskazują eksperci zajmujący się tą tematyką. Na problem ten zwrócono uwagę w Kanadzie, w której kluczową rolę w procesie refundacyjnym odgrywa HTA [22]. Dlatego też istotne jest zaplanowanie właściwego miejsca dla analizy wielokryterialnej stosowanej w ocenie zasadności refundacji leków sierocych.

Analizując doświadczenia i projekty wdrożenia MCDA w innych państwach w podejściu do

refundacji leków sierocych, wyróżnić można dwa podejścia:

- » **Szkocja:** złożenie standardowego wniosku refundacyjnego, a następnie, w przypadku wydania negatywnej rekomendacji przez agencję HTA lub też w sytuacji przekroczenia w analizie ekonomicznej progu opłacalności, wnioskowanie o ocenę według dodatkowych kryteriów;
- » **Bułgaria, Rumunia, Włochy (Lombardia, program pilotażowy), Anglia, Nowa Zelandia (zakończony program pilotażowy), Australia:** ocena zasadności refundacji leku pod kątem dodatkowych kryteriów, typowych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich, zamiast lub obok tradycyjnego wniosku refundacyjnego.

Wskazane podejścia różnią się istotnie czasem trwania oceny. W przypadku drugiego podejścia czas oceny technologii medycznych może być krótszy, dzięki czemu chorzy mogą szybciej uzyskać dostęp do leczenia. Warto również zaznaczyć, że w 2018 roku drugie podejście zastosowano w Szkocji dla leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich z powodu braku istotnej zmiany w dostępie chorych do leków we wskazaniach szczególnie rzadkich ocenianych za pomocą pierwszej procedury (rozdział 14.14.2).

9.2. Potencjalne miejsce MCDA w Polsce

Biorąc pod uwagę rozwiązania stosowane w innych krajach, należy stwierdzić, iż podejściem najbardziej odpowiednim dla Polski wydaje się poszerzenie o analizę wielokryterialną obecnego procesu oceny zasadności refundacji leków przez agencję HTA (Rysunek 8) w przypadku oceny leków stosowanych

w chorobach rzadkich. W postępowaniu tym, podobnie jak w innych krajach, proces refundacyjny mógłby zostać zainicjowany przez podmiot odpowiedzialny w momencie złożenia wniosku refundacyjnego wraz z pełnym raportem oceny technologii medycznej (HTA) oraz – w przypadku leków sierocych – przygotowaną dodatkowo analizą wielokryterialną. Raport i analiza MCDA, zgodnie z obecnym stanem prawnym, mogłyby zostać ocenione przez AOTMiT w ustawowo określonym czasie. Proces weryfikacji dokumentacji farmakoekonomicznej zakończony jest wydaniem stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT, przy czym istotną rolę w tych decyzjach odgrywać może wynik analizy MCDA. Etapem finalnym procesu byłaby decyzja Ministra Zdrowia, który oprócz standardowych kryteriów refundacyjnych, mógłby także wziąć pod uwagę wynik analizy MCDA.

Propozycję umiejscowienia MCDA w procesie refundacyjnym w Polsce przedstawiono na Rysunku 8.

Argumentem przemawiającym za powyższym rozwiązaniem i główną jego korzyścią jest możliwość uwzględnienia w procesie refundacyjnym pełnego zestawu danych ze wszystkich analiz HTA i przedstawienie wyników w sposób zintegrowany w ramach MCDA. Dane ze wszystkich analiz w raporcie HTA pozwalają na jednoznaczne określenie poziomu realizacji poszczególnych kryteriów oraz ich weryfikację ewentualnie w procesie negocjacji cen czy podejmowania decyzji. Ważnym argumentem przemawiającym za wprowadzeniem modeli MCDA jest koncepcja systemu zdrowia opartego na wartościach, czyli VBHC, gdzie obok kryteriów obiektywnych wprowadzane są preferencje i wartości stron zainteresowanych, w sposób przejrzysty i jednocześnie syntetyczny w swojej formie.



RYСУNEK 8. PROPOZYCJA UMIEJSCOWIENIA MCDA W PROCESIE REFUNDACYJNYM DLA LEKÓW SIEROCYCH W POLSCE

W stanowiskach Rady Przejrzystości i rekomendacjach Prezesa AOTMiT, poza kwestią przekroczenia progu opłacalności, przy ocenie leków sierocych zwracano również często uwagę na kwestię niedostatecznej jakości dowodów klinicznych i wiarygodności wykonanej na ich podstawie oceny skuteczności. Włączenie analizy MCDA we wnioskowanie równoległe do standardowej oceny HTA pozwoli już na tym etapie na zastosowanie dla technologii sierocych specjalnego podejścia, innego niż w przypadku leków używanych w chorobach powszechnych, w kontekście obu wskazanych czynników – tj. potencjalnie wysokiego kosztu uzyskania efektu zdrowotnego i ograniczonej pewności uzyskanych wyników. Dzięki zaproponowanym kryteriom w modelu MCDA możemy uwzględnić wpływ leczenia na funkcjonowanie rodziny czy samych pacjentów, którym dedykowana jest terapia. Dodatkowo większy nacisk jest położony także na aktualną

sytuację pacjentów (*unmet needs*), pod kątem jego rokowania czy dostępu do alternatywnych terapii. Dodatkowo, złożenie analizy wielokryterialnej wraz z wnioskiem refundacyjnym nie wydłuża procesu refundacyjnego, który obecnie trwa kilka miesięcy. W Szkocji złożenie wniosku o dodatkową ocenę leku po wydaniu negatywnej rekomendacji refundacyjnej przez agencję HTA przesuwają w czasie moment wydania rekomendacji.

Ważne jest również to, że zaproponowane podejście stanowi pewien kompromis pomiędzy rozwiązaniem stosowanym obecnie a potrzebą wprowadzenia dodatkowej regulacji dla leków sierocych, mającą na celu zwiększenie ich dostępności w Polsce. W wyniku obserwacji doświadczeń zagranicznych w tworzeniu regulacji dla leków sierocych nasuwa się wniosek, iż wprowadzanie rozwiązań *de novo* jest procesem czasochłonnym, wymagającym

współpracy wielu środowisk i interesariuszy, często wymagającym pilotażu i walidacji. Niektóre z krajów uwzględnionych w opracowaniu są w trakcie wprowadzania zmian i nowych rozwiązań, a efekty tej pracy widoczne będą dopiero za kilkanaście miesięcy (a czasami nawet lat) – trudno zatem już teraz ocenić ich zasadność i korzyści. W Szkocji, rozwiązania wprowadzone w 2014 roku zostały zmodyfikowane w 2018 roku z powodu niedostatecznej poprawy dostępności leków ultrasierocych dla chorych, przy czym do dzisiaj opublikowano dopiero 2 raporty z oceny tych leków [123]. Podejście zaproponowane w niniejszym opracowaniu wydaje się powodować stosunkowo najmniej trudności organizacyjnych i prawnych, co wpływa istotnie na czas realizacji i wprowadzenia w życie narzędzia, jakim jest MCDA. Podejście zbliżone do proponowanego (tj. dodatkowa ocena z użyciem wybranych kryteriów) jest także stosowane w innych kra-

jach (np. w Szkocji, Australii) – znane są zatem kilkuletnie doświadczenia w tym obszarze, co zmniejsza niepewność w zakresie skutków wprowadzenia proponowanych regulacji w Polsce.

Pewnym ograniczeniem zaproponowanego rozwiązania jest fakt, że z pewnością wydłuży się czas konieczny na przygotowanie wymaganej dokumentacji refundacyjnej. Analiza wielokryterialna pozwoli jednak uwzględnić aspekty, które w klasycznej ocenie HTA w ogóle nie są brane pod uwagę (np. funkcjonowanie rodziny chorego), natomiast elementy już obecnie oceniane – takie jak wartość terapeutyczna, bezpieczeństwo i koszt leczenia – pozwolą ująć omawiany problem w sposób systematyczny w szerszym kontekście skwantyfikowanych w ramach przygotowanego modelu oczekiwań dotyczących dostępności leków sierocych.

10

Podsumowanie

Na przełomie roku 2016 i 2017 wśród instytucji zaangażowanych w proces HTA w państwach Unii Europejskiej i Norwegii przeprowadzono badanie ankietowe w celu określenia metodologii stosowanej w ramach HTA w poszczególnych państwach. Badanie realizowane było przez Dyрекcję Generalną ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności (agencja Komisji Europejskiej) i uzyskano w nim informacje z instytucji zaangażowanych w proces HTA z 27 państw Unii Europejskiej (wszystkie poza Grecją) i Norwegii [124]. Wyniki tego badania w państwach członkowskich Unii Europejskiej pokazują, że agencje HTA uwzględniają przy ocenie leków szeroki zakres czynników, np. 63% bierze pod uwagę aspekty społeczne, takie jak obciążenie opiekunów. Widoczna jest też pewna elastyczność w podejściu do wymagań dotyczących jakości badań naukowych, np. 80% agencji dopuszcza ocenę interwencji na podstawie prospektywnych nierandomizowanych badań lub innych badań obserwacyjnych, uznawanych powszechnie za dowody niższej jakości. Podobnie 90% agencji przy ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa interwencji dopuszcza możliwość posługiwania się zastępczymi punktami końcowymi, a około 80% agencji uznaje analizy wykorzystujące punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PRO, *patient reported outcomes*), pomiary związanej ze zdrowiem jakości życia oraz wykorzystanie porównania pośredniego w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z terapiami alternatywnymi. Złożone punkty końcowe oraz metaanalizy sieciowe są akceptowane przez 71% agencji, a analizy wyników w podgrupach – przez 96%. Wyniki opisanego badania pokazują, że wiele agencji HTA dopuszcza podejście inne niż tradycyjne przy ocenie interwencji, co może stanowić bazę do wprowadzenia MCDA w obszary HTA.

Włączenie MCDA w ocenę leków pozwala na usystematyzowanie kwestii tego, jakie czynniki będą brane pod uwagę w procesie decyzyjnym i zrównoważenie wpływu różnych elementów na ostateczną ocenę. Elementy, które obecnie przez decydentów uwzględniane są *implicite*, pośrednio i częściowo subiektywnie, mają szansę zaistnieć w dyskursie *explicite*, bezpośrednio i w kontekście intersubiektywnego porozumienia w zakresie postrzegana wartości realizowanych dzięki zastosowaniu poszczególnych interwencji. Systematyczne podejście do oceny wielokryterialnej pozwala ponadto na zachowanie powtarzalności i weryfikowalności ocen.

W ostatnim dziesięcioleciu stworzono wiele modeli MCDA dedykowanych HTA, każdy uwzględniający nieco odmienne podejście, zakres zastosowania oraz stopień złożoności. Niektóre z nich odnosiły się konkretnie do oceny leków sierocych i chorób rzadkich. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na odmienne hierarchie priorytetów, jakie mają różne społeczeństwa i w kontekście różnych celów, jakie stawiają przed sobą autorzy poszczególnych modeli, nie można oczekiwać osiągnięcia ostatecznego konsensusu w zakresie struktury modelu, selekcji kryteriów i przypisaniu wag. Tym samym można oczekiwać, że modele MCDA będą specyficzne dla danego systemu czy kraju. Pomimo to, wydaje się nie budzić wątpliwości fakt, że analiza wielokryterialna jest elementem wpisującym się w aktualny kontekst poszukiwania oceny leku, która jest rzetelna, wiarygodna, możliwie prosta w interpretacji, ale też pozwala na wyjście poza klasyczną ocenę HTA. MCDA to element większego trendu poszerzania perspektywy oceny interwencji medycznych – w analizie klinicznej na popularności zyskuje ocena punktów końcowych raportowanych przez pacjenta, w ana-

lizie ekonomicznej i analizie wpływu na system ochrony zdrowia dostrzega się choćby koszty pośrednie w ocenie interwencji medycznych. Wyraźnie widoczny jest także trend poszukiwania systemowych rozwiązań pozwalających na umożliwienie pacjentom dostępu do leków sierocych (elementy uwzględnione w projekcie Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich [17, 125, 126] i w Polityce Lekowej Państwa 2018–2022 [16]). W tym kontekście analiza wielokryterialna postrzegana jest jako bardzo obiecujące narzędzie oceny chorób rzadkich, w tym chorób rzadkich nieonkologicznych.

Podkreślić jednocześnie należy, że w celu wykorzystania potencjału tkwiącego w MCDA w HTA konieczne są dalsze badania, udoskonalanie modeli oraz ich walidacja i ocena wykorzystania ich w praktyce. W ocenie autorów

każde działanie, które pomoże zintensyfikować wielostronną dyskusję o MCDA, to ważny krok w celu umożliwienia dobrze przemyślanego dostępu do leków sierocych i wreszcie – do poprawy jakości życia pacjentów z chorobami rzadkimi.

Zaproponowane modele oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich nieonkologicznych mogą być w ocenie autorów przyczynkiem do kolejnych etapów takiej dyskusji. Wyniki przeprowadzonego badania preferencji wskazują wyraźnie, że w ocenie ankietowanych terapię stosowane w chorobach rzadkich pozwalają na realizację wartości, które wykraczają poza ramy standardowej oceny HTA, i że te dodatkowe elementy mogą i powinny być mocniej zaakcentowane w ocenie interwencji.

11

Piśmiennictwo

1. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2018 r. w sprawie powołania Zespołu do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich. Dostęp: <https://www.infor.pl/akt-prawny/U04.2018.056.0000116,zarzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-powolania-zespolu-do-wypracowania-rozwiazan-w-zakresie-chorob-rzadkich-oraz-opracowania-projektu-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich.html> (19.9.2019).
2. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. Dostęp: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121167> (19.9.2019).
3. Rode J. (2005) Rare diseases: understanding this public health priority. Paris: EURORDIS.
4. Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie> (11.12.2018).
5. Eurordis. Dostęp: <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases> (11.12.2018).
6. WHO Statement for Rare Disease Day 2018. 27.02.2018. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2018-statement-for-rare-disease-day> (28.2.2020).
7. Menabde N. (2019) Rare Diseases. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/rare-diseases> (28.2.2020).
8. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. (2012) Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res* 1(1):3–9.
9. About Orphan Drugs. Dostęp: <http://www.orphanet/national/GE-KA/index/about-orphan-drugs/> (23.9.2019).
10. Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J, Mądry M, Sujkowska G, Zyśk R. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2016.
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=W-DU20111220696> (11.12.2018).
12. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU19970780483> (11.12.2018).
13. Shmueli A, Golan O, Paolucci F, Mentzakis E. (2017) Efficiency and equity considerations in the preferences of health policy-makers in Israel. *Isr J Health Policy Res* 6:18.
14. Paolucci F, Mentzakis E, Defechereux T, Niessen LW. (2015) Equity and efficiency preferences of health policy makers in China--a stated preference analysis. *Health Policy Plan* 30(8):1059–1066.
15. Baltussen R, Niessen L. (2006) Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 4:14.
16. Polityka lekowa państwa 2018-2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/bb36ad25-4342-4000-bfaa-64004c64a62c>. (19.9.2019).
17. 29 lutego - Światowy Dzień Chorób Rzadkich - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/29-lutego---swiatowy-dzien-chorob-rzadkich> (3.3.2020).
18. Raport z konferencji naukowej. Choroby rzadkie – diagnostyka, leki i wyroby medyczne dedykowane ich terapii. Wyzwania dla Polski 2020.
19. Kolasa K, Zwolinski KM, Kalo Z, Hermanowski T. (2016) Potential impact of the implementation of multiple-criteria decision analysis (MCDA) on the Polish pricing and reimbursement process of orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 11:23.
20. Kolasa K, Zwolinski KM, Zah V, Kaló Z, Lewandowski T. (2018) Revealed preferences towards the appraisal of orphan drugs in Poland - multi criteria decision analysis. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):67.
21. Baran-Kooiker A., Atikeler K., Gaitova K., Holownia-Voloskova M., Turcu-Stiolica A., Kooiker C., Piniashko O., Czech M. (2019) Applicability of the EVIDEM multi-criteria decision analysis framework for orphan drugs – results from a study in 7 Eurasian countries. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 76(3):581–598.
22. Diaby V, Goeree R, Hoch J, Siebert U. (2015) Multi-criteria decision analysis for health technology assessment in Canada: insights from an expert panel discussion. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15(1):13–19.
23. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, Lönngren T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Devlin N, ISPOR Task Force. (2016) Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 19(2):125–137.
24. MCDA: Too Much Talk, Too Little Progress? Dostęp: <https://www.xcenda.com/insights/htaq-winter-2019-mcda> (9.4.2020).

25. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Longrenn T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Ijzerman M. (2016) Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* 19(1):1–13.
26. Angelis A, Kanavos P. (2016) Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* 34(5):435–446.
27. Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. (2016) Multi-Criteria Decision Analysis for Assessment and Appraisal of Orphan Drugs. *Front Public Health* 4:214.
28. KCE. Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs, Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Centre fédéral d'expertise des soins de santé Belgian Health Care Knowledge Centre 2009.
29. Marsh K., Goetghebeur M., Thokala P., Baltussen, R. Multi-Criteria Decision Analysis to Support Healthcare Decisions.
30. Radaelli G, Lettieri E, Masella C, Merlino L, Strada A, Tringali M. (2014) Implementation of EUnetHTA core Model® in Lombardia: the VTS framework. *Int J Technol Assess Health Care* 30(1):105–112.
31. Tringali M. (2014) Multicriteria for real life decision making? Perspectives and experience from the field. Harvesting information valuable to health. Amsterdam, The Netherlands Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/188.pdf?sfvrsn=779a6a4c_1.
32. Inotai A, Csanádi M, Harsányi A, Németh B. (2017) Drug Policy in Hungary. *Value Health Reg Issues* 13:16–22.
33. EUCERD. Hungary European national conference final report. Dostęp: <https://www.eurordis.org/sites/default/files/finalreport-hungary.pdf> (11.12.2018).
34. Endrei D, Molics B, Agoston I. (2014) Multicriteria decision analysis in the reimbursement of new medical technologies: real-world experiences from Hungary. *Value Health* 17(4):487–489.
35. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. (2016) Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. *Pharmacoeconomics* 34(3):285–301.
36. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. (2013) A Pilot Study of Multicriteria Decision Analysis for Valuing Orphan Medicines. *Value in Health* 16(8):1163–1169.
37. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, Merino-Montero S, Khoury H, Goetghebeur MM, Badia X. (2017) Drug evaluation and decision making in Catalonia: development and validation of a methodological framework based on Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) for orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 33(1):111–120.
38. Garau M, Hampson G, Devlin N, Mazzanti NA, Profico A. (2018) Applying a Multicriteria Decision Analysis (MCDA) Approach to Elicit Stakeholders' Preferences in Italy: The Case of Obinutuzumab for Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Pharmacoecon Open* 2(2):153–163.
39. Goetghebeur MM, Wagner M, Samaha D, O'Neil W, Badgley D, Castro-Jaramillo H, Abrishami P, Sarria-Santamera A, Cleemput I, Tringali M. (2017) Exploring values of Health Technology Assessment agencies using reflective multicriteria and rare disease case. *Int J Technol Assess Health Care* 33(4):504–520.
40. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simons S. (2012) 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* 7:74.
41. Schey C, Connolly M, Volovyk A, Topachewskyi O, Kotsopoulos N. Assessing Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Attribute Weights Using an Interactive Data Capture Tool. *VALUE IN HEALTH* 21 (2018) S220.
42. Schey C, Krabbe PFM, Postma MJ, Connolly MP. (2017) Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 12(1):10.
43. Wagner M, Samaha D, Cuervo J, Patel H, Martinez M, O'Neil WM, Jimenez-Fonseca P. (2018) Applying Reflective Multicriteria Decision Analysis (MCDA) to Patient-Clinician Shared Decision-Making on the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET) in the Spanish Context. *Adv Ther* 35:1215–1231.
44. Wagner M, Khoury H, Bennetts L, Berto P, Ehreth J, Badia X, Goetghebeur M. (2017) Appraising the holistic value of Lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: A multi-country study applying pragmatic MCDA. *BMC Cancer* 17(1):272.

45. Wagner M, Samaha D, Khoury H, O'Neil WM, Lavoie L, Bennetts L, Badgley D, Gabriel S, Berthon A, Dolan J, Kulke MH, Goetghebeur M. (2018) Development of a Framework Based on Reflective MCDA to Support Patient-Clinician Shared Decision-Making: The Case of the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET) in the United States. *Adv Ther* 35(1):81-99.
46. Zozaya N, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Armario-Hita JC, Carmona C, Carrascosa JM, Herranz P, Lamas MJ, Trapero-Bertran M, Hidalgo-Vega Á. (2018) Determining the Value of Two Biologic Drugs for Chronic Inflammatory Skin Diseases: Results of a Multi-Criteria Decision Analysis. *BioDrugs* 32(3):281-291.
47. Fedyaeva V, Omelyanovskiy V, Rebrova O. Comparison of Methods to Assess the Relative Importance of Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis: An Evaluation of Orphan Drugs in Russia. *VALUE IN HEALTH* 19 (2016) A596.
48. Fedyaeva V, Omelyanovskiy V, Rebrova O, Khan N. MCDA Approach To Ranking Rare Diseases In Russia: Preliminary Results. *VALUE IN HEALTH* 17 (2014) A539.
49. Krysanova V, Krysanov I. (2017) The Multicriteria Decision Analysis Of Using Tetrabenazine For Patients With Huntington's Disease In Russia. *Value in Health* 20 (2017)(A356):10.1016/j.jval.2017.08.945.
50. Palaska C, Hutchings A. (2015) Value Assessment and Pricing Frameworks for Rare Disease Treatments: New Approaches From The Literature. *Value Health* 18(7):A678.
51. Piniashko O, Zalis'ka O, Brezden O. (2017) Methodological issues in MCDA for training need: Eliciting stakeholders value preferences in Ukraine. *Value in Health* 20 (2017):A45.
52. Piniashko O, Nemeth B. (2017) Practical issues of determining weights for criteria to be used in an mcda framework -based on a case-study. *Value in Health* 20 (2017):A51-A52.
53. Tony M, Goetghebeur MM, Khoury H, Wagner M, Deal CL, Battista R. (2011) A common road map for rational clinical and policy decisionmaking: application of the MCDA-based EVIDEM framework to growth hormone use in patients with Prader-Willi syndrome. *Value in Health* 14 (2011):A328.
54. Trip A, Tsiachristas A, Koenders J, Kanter T. (2014) Multi-Criteria Decision Analysis for Reimbursing Orphan Drugs: A Dutch Demonstration Study Using the Analytic Hierarchy Process Method. *Value in Health* 17 (2014):A541.
55. Roldán UB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, Cruz-Merino L de la, Gómez-González J, Melcón-de Dios A, Caraballo-Camacho M de la O, Cordero-Ramos J, Alvarado-Fernández MD, Galiana-Auchel JM, Calleja-Hernández MÁ. (2018) Multi-criteria decision analysis as a decision-support tool for drug evaluation: a pilot study in a Pharmacy and Therapeutics Committee Setting. *Int J Technol Assess Health Care* 34(5):519-526.
56. Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, Poveda JL, Romero JA, Santamaría A, Trillo-Mata JL, Tort M, Badia X. (2019) Determining the value contribution of emicizumab (Hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia A with inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2019:2284240319880534.
57. Mirco A., Paulino E., Farinha M.H., Gil A., Shepherd J., Badia X. (2018) Relative value of EVIDEM MCDA framework for reflective drug evaluation among hospital pharmacists in Portugal. *Value Health* 21((Mirco A.; Paulino E.; Farinha M.H.) South and Autonomous Regions Branch-Pharmaceutical Society Portugal, Lisbon, Portugal, Portugal):S184.
58. Badia X., Chugani D., Abad M.R., Arias P., Guillén-Navarro E., Jarque I., Posada M., Vitoria I., Poveda J.L. (2019) Development and validation of an MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. *Expert Opin. Orphan Drugs* 7(7-8):363-372.
59. Guarga L, Badia X, Obach M, Fontanet M, Prat A, Vallano A, Torrent J, Pontes C. (2019) Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service (CatSalut). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14(1):N.PAG-N.PAG.
60. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. (2018) Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis* 13(1):220.
61. Álvarez E., Álvarez M.T., Cuervo-Arango I., Núñez R., Perez-Santamarina R., Poveda J.L., Romero J.A., Queralt M., Pablo Q., Luís V., Tort M., Badia F.J. (2019) Determining the value of emicizumab for the prophylaxis of severe haemophilia a patients without inhibitors in Spain by Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Value Health* 22((Álvarez E.; Queralt M.) Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain):S860.
62. Oliveira MD, Mataloto I, Kanavos P. (2019) Multi-criteria decision analysis for health technology assessment: addressing methodological challenges to improve the state of the art. *Eur J Health Econ* 20(6):891-918.

63. Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. (2018) Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs—a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? *Frontiers in Public Health* 6:.
64. Cleemput I, Devriese S, Kohn L, Westhovens R. (2018) A multi-criteria decision approach for ranking unmet needs in healthcare. *Health Policy* 122(8):878–884.
65. Friedmann C., Levy P., Hensel P., Hilgsmann M. (2018) Using multi-criteria decision analysis to appraise orphan drugs: a systematic review. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 18(2):135–146.
66. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Grégoire J-P, Deal C. (2010) Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decision-making framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost Eff Resour Alloc* 8:4.
67. Lasalvia P, Prieto-Pinto L, Moreno M, Castrillón J, Romano G, Garzón-Orjuela N, Rosselli D, Prieto L, Garzón N. (2019) International experiences in multicriteria decision analysis (MCDA) for evaluating orphan drugs: a scoping review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 19(4):409–420.
68. López-Bastida J, Ramos-Goñi JM, Aranda-Reneo I, Taruscio D, Magrelli A, Kanavos P. (2019) Using a stated preference discrete choice experiment to assess societal value from the perspective of patients with rare diseases in Italy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14(1):154.
69. Nemeth B., Piniashko O. (2016) Mcda application in central and eastern Europe: Selection of the most important criteria based on examples. *Value Health* 19(7):A471.
70. Poveda JL, Badia FJ, Mahtani DC, Abad MR, Arias P, Guillen-Navarro E, Jarque I, Posada-De-La-Paz M, Vitoria I. (2019) Development and validation of a MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. *Value in Health* 22:S862.
71. Schey C, Connolly M. (2014) Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA): Testing a Proposed Mcda Model for Orphan Drugs. *Value in Health* 17(7):A556–A556.
72. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. (2008) Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Services Research* 8(1):.
73. Schlender M, Garattini S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, Richardson J, Simoons S, Solà-Morales O de, Tolley K, Toumi M. (2016) Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. *Journal of Market Access & Health Policy* 4(1):33039.
74. Simoons S. (2011) Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* 6:42.
75. Saaty TL. (1990) How to make a decision: The analytic hierarchy process. *European Journal of Operational Research* 48(1):9–26.
76. Goodwin P, Wright G, Matyja P, Tyska T, Wolters Kluwer Polska. *Analiza decyzji*. Warszawa 2015.
77. The EuroQol Group. (2017) EQ-5D-5L | About. Dostęp: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/> (26.9.2019).
78. Roberts R, Goodwin P. (2002) Weight approximations in multi-attribute decision models. *J. Multi-Crit. Decis. Anal.* 11(6):291–303.
79. Louviere JJ, Flynn TN, Marley AAJ. *Best-Worst Scaling: Theory, Methods and Applications*. Cambridge 2015.
80. Wranik WD, Jakubczyk M, Drachal K. (2019) Ranking the Criteria Used in the Appraisal of Drugs for Reimbursement: A Stated Preferences Elicitation With Health Technology Assessment Stakeholders Across Jurisdictional Contexts. *Value in Health* 0(0):
81. Til J van, Groothuis-Oudshoorn C, Lieferink M, Dolan J, Goetghebeur M. (2014) Does technique matter; a pilot study exploring weighting techniques for a multi-criteria decision support framework. *Cost Eff Resour Alloc* 12:22.
82. CADTH. *Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes*. Dostęp: <https://www.cadth.ca/drugs-rare-diseases-review-national-and-international-health-technology-assessment-agencies-and> (15.12.2018).
83. NICE. *Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes*. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf> (17.12.2018).
84. SMC. *Assessment of medicines for end of life care and very rare conditions (orphan and ultra-orphan medicines) in Scotland Report for the Cabinet Secretary for Health and Wellbeing*. Dostęp: <http://>

- www.parliament.scot/S4_HealthandSportCommittee/Inquiries/Assessment_of_medicines_for_end_of_life_care_and_very_rare_conditions.pdf (17.12.2018).
85. CADTH. Drugs for Rare Diseases: Evolving Trends in Regulatory and Health Technology Assessment Perspectives. Environmental Scan 2013. Dostęp: 2018-12-15.
 86. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Dostęp: <https://bip.kprm.gov.pl/kpr/form/r32597703041012,Narodowy-Plan-dla-Chorob-Rzadkich.html> (19.9.2019).
 87. Narodowy Plan ds. Chorób Rzadkich najpóźniej do 30 czerwca. Dostęp: <http://www.medexpress.pl/narodowy-plan-ds-chorob-rzadkich-najpozniej-do-30-czerwca/76546> (9.3.2020).
 88. Booth JG, Butler RW, Hall P. (1994) Bootstrap Methods for Finite Populations. *Journal of the American Statistical Association* 89(428):1282-1289.
 89. Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych* 2017. 2017.
 90. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. (2016) Fabry disease: recognition, diagnosis, and treatment of neurological features. *Current Treatment Options in Neurology* 18(7):.
 91. Bodzioch M, Łapicka-Bodzioch K. Choroba Fabry'ego. Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/111408,choroba-fabryego> (12.9.2017).
 92. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford 2006.
 93. Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E 75.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5768-202-2018-zlc>.
 94. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT - Replagal, agalzydaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 1 fiol. 3,5 ml, EAN 5909990999514, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10: E75.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5672-156-2018-zlc> (20.9.2019).
 95. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT - Galafold, migalastatum, kapsułki twarde, 123 mg, 14, kapsułka, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6069-105-2019-zlc> (20.9.2019).
 96. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. (2008) Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nature Clinical Practice Nephrology* 4(6):327-336.
 97. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. (2009) Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 11(11):790-796.
 98. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ, International Collaborative Fabry Disease Study Group. (2001) Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 345(1):9-16.
 99. Banikazemi M. (2007) Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 146(2):77.
 100. Bieger G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. (2006) Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J. Inher. Metab. Dis.* 29(4):572-579.
 101. Sirrs S, Bichet D, Iwanochko M, Khan A, Moore D, Oudit G, West M. (2017) Wytyczne kanadyjskie. Canadian Fabry disease treatment guidelines 2017. Dostęp: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2017.pdf> (12.9.2017).
 102. Concolino D, Degennaro E, Parini R, Antuzzi D, Bembi B, Benso A, Carraro G, Chimenti C, Colla L, Cuonzo MT, Del Rosso G, Diomedì M, Feliciani C, Feriozzi S, Ficcadenti A, i in. (2014) Wytyczne Panelu Ekspertów. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson-Fabry disease. *European Journal of Internal Medicine* 25(8):751-756.
 103. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriks C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, i in. (2015) Wytyczne EFWG. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10(1):.
 104. Australian Government Department of Health and Ageing. (2013) Wytyczne australijskie. Guidelines for treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Dostęp: [http://webarchive.nla.gov.au/gov/20140214202215/http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/Fabry-Guidelines-29-July-2013.pdf](http://webarchive.nla.gov.au/gov/20140214202215/http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/Fabry-Guidelines-29-July-2013.pdf) (17.11.2017).

105. Hughes DA. (2013) Wytyczne brytyjskie. Adult Fabry disease Standard Operating Procedures. Dostęp: http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf (3.11.2017).
106. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. (2006) Wytyczne ACMG. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine* 8(9):539–548.
107. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. (2018) Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*.
108. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (9.3.2020).
109. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), sierpień 2013: Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa. Analiza weryfikacyjna. Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-RK-4351-9. Dostęp: http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/169/AWA/169_AWA_RK_4351_9_VPRIV_2013-08-29.pdf (18.9.2019).
110. Hughes DA. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis> (18.9.2019).
111. Tylki-Szymańska A. (2010) Choroba Gauchera. *Acta Haematol Pol* (2):167–172.
112. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025794> (18.9.2019).
113. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone J. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27762169> (18.9.2019).
114. Zlecenie przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, 138/2018 - Cerdelga, eliglustat, kapsułki twarde, 84 mg, 56 kaps., EAN: 5909991205942 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10: E75.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5634-138-2018-zlc> (25.9.2019).
115. Hadi M, Swinburn P, Nalysnyk L, Hamed A, Mehta A. (2018) A health state utility valuation study to assess the impact of treatment mode of administration in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):159.
116. Instytut Arcana. Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 - analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana - INAR.
117. Sumskiene E. Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gauchera: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia - ScienceDirect. Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581417300762> (19.9.2019).
118. Zion YC, Pappadopoulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. (2016) Rethinking fatigue in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* 11:.
119. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ. (1998) The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res* 7(6):521–534.
120. NICE. (2017) Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease. Highly specialized technologies guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst5>.
121. Gaucher Disease Type 1 Patients Welcome Health Canada's Approval of Cerdelga Therapy. Dostęp: <https://gaucherdiseasenews.com/2017/05/04/gaucher-disease-type1-patients-welcome-health-canada-approval-cerdelga-therapy/> (19.9.2019).
122. Hasiński J, Bik-Multanowski M. (2017) Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania. *Acta Haematologica Polonica* (48):222–261.
123. Medicines advice. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=2&total-results-1=0> (9.3.2020).

124. Kristensen FB. (2017) Mapping of HTA methodologies in EU and Norway. Science & Policy Dostęp: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/2018_mapping_methodologies_en.pdf.
125. Projekt uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-ws-przyjecia-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich> (3.3.2020).
126. www.ideo.pl ideo-. (2019) Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich gotowy, ale jeszcze czeka. Dostęp: <https://www.prawo.pl/zdrowie/narodowy-plan-dla-chorob-rzadki-gotowy-ale-znow-czeka,496139.html> (3.3.2020).
127. Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J. (2014) Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 32(4):345–365.
128. Badia X, Gil A, Shepherd J. (2018) MCDA evidem reference value framework for drug evaluation and decision making in Spain. *Value in Health* 21:S179.
129. Goetghebeur MM, Cellier MS. (2018) Can reflective multicriteria be the new paradigm for healthcare decision-making? The EVIDEM journey. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 16(S1):.
130. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. (2012) Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making* 32(2):376–388.
131. Tony M, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Papastavros T, Oh P, Goetghebeur MM. (2011) Bridging health technology assessment (HTA) with multicriteria decision analyses (MCDA): field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. *BMC Health Serv Res* 11:329.
132. Wisløff T, Hagen G, Hamidi V, Movik E, Klemp M, Olsen JA. (2014) Estimating QALY Gains in Applied Studies: A Review of Cost-Utility Analyses Published in 2010. *Pharmacoeconomics* 32(4):367–375.
133. LSDP. New Medicine Applications for the Life Saving Drugs Program. Dostęp: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-applications> (18.12.2018).
134. LSDP. Procedure guidance for medicines funded through the Life Saving Drugs Program (LSDP). Dostęp: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735C-CA257BF0001B0AC0/\\$File/Procedure-guidance-for-medicines-funded-through-the-LSDP.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/FD13E541FA14735C-CA257BF0001B0AC0/$File/Procedure-guidance-for-medicines-funded-through-the-LSDP.pdf) (18.12.2018).
135. LSDP. The Life Saving Drugs Program provides fully subsidised access for eligible patients to expensive and lifesaving drugs for life threatening and rare diseases. Dostęp: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-criteria> (18.12.2018).
136. WHO. Medicines reimbursement policies in Europe. Dostęp: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23486en/s23486en.pdf> (19.12.2018).
137. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. (2014) Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? *Orphanet J Rare Dis* 9:139.
138. Dimova A, Rohova M, Atanasova E, Kawalec P, Czok K. (2017) Drug Policy in Bulgaria. *Value in Health Regional Issues* 13:50–54.
139. Ordinance on the terms, rules and procedure for regulation and registration of prices for medicinal products, Adopted by Council of Ministers Decree (CMD) No. 97 of 19 April 2013.
140. Roganovic J. Drug Reimbursement - Croatia. CDDF Multi-stakeholder workshop. Access to Innovative Oncology Drugs in Europe; 7 wrzesień 2017; Madrid, Spain. .
141. Culig J, Antolic S, Szkultecka-Dębek M. (2017) Drug Policy in Croatia. *Value in Health Regional Issues* 13:27–30.
142. Ornstova E, Sebastianova M, Mlcoch T, Lamblova K, Dolezal T. (2018) Highly Innovative Drug Program in the Czech Republic: Description and Pharmacoeconomic Results-Cost-Effectiveness and Budget Impact Analyses. *Value Health Reg Issues* 16:92–98.
143. Ornstová E, Sebastianova M, Paris M, Mlcoch T, Bartakova J, Chadimova K, Hajickova B, Dolezal T. (2018) Availability and reimbursement of orphan drugs in the Czech Republic. *Value in Health* 21:S461.
144. ISPOR, Denmark - Pharmaceuticals. Dostęp: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Denmark.asp>.
145. Laegemiddelstyrelsen. Health economic analyses in reimbursement applications. Dostęp: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/reimbursement/general-reimbursement/application/health-economic-analyses-in-reimbursement-applications> (19.12.2018).

146. RT. Procedure for drafting and amendment of a list of medicinal products of the Estonian Health Insurance Fund and the content of criteria for establishing the list and evaluators of compliance with the criteria, and establishment and rules of procedure of a medicinal products committee. Dostęp: <https://www.riigiteataja.ee/en/eli/501032018001/consolide> (19.12.2018).
147. EU. Commission Staff Working Document. Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products – state of play 2015. Bruksela 2016. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf (18.12.2018).
148. Ferrario A, Reinap M, Bak Pedersen H, Kanavos P. (2016) Availability of medicines in Estonia: an analysis of existing barriers and options to address them. WHO.
149. Reimbursements paid by the social insurance institution Kela on medicines. Dostęp: <https://www.pif.fi/en/medical-care/medicine-reimbursement> (19.12.2018).
150. FNP. The Finnish national programme for rare diseases 2014, Report of the Steering Group, Helsinki 2014.
151. Young KE, Soussi I, Hemels M, Toumi M. (2017) A comparative study of orphan drug prices in Europe. *J Mark Access Health Policy* 5(1):1297886.
152. LOI n° 2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016 (1. Dostęp: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031663208&categorieLien=id> (13.12.2018).
153. EC. Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products - state of play 2015. Brussels, 26.1.2016 SWD(2015) 13 final. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_cwd_20160126.pdf (19.12.2018).
154. Dutch Assessment Procedures for the Reimbursement of Outpatient Medicines, Joint publication of the Ministry of Health, Welfare and Sport and CVZZ. Dostęp: <https://english.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl-eng/documents/reports/2010/03/01/dutch-assessment-procedures-for-the-reimbursement-of-outpatient-medicines/Dutch+Assessment+Procedures+for+the+Reimbursement+of+Outpatient+Medicines.pdf> (19.12.2018).
155. MAP BioPharma, Irish legislation seeks to amend HSE approach to orphan drugs. Dostęp: <https://mapbiopharma.com/2018/03/irish-legislation-seeks-to-amend-hse-approach-to-orphan-drugs> (18.12.2019).
156. An Bille Sláinte (Earraí Liachta a Phraghsáil agus a Sholáthar) (Leasú), 2018 Health (Pricing and Supply of Medical Goods) (Amendment) Bill 2018, Dublin published by the stationery office 2018. Dostęp: <https://data.oireachtas.ie/ie/oireachtas/bill/2018/33/eng/initiated/b3318d.pdf> (15.12.2018).
157. Davio K. Price and Clinical Factors Impact Canadian Orphan Drug Recommendation Rates. Dostęp: <https://www.ajmc.com/newsroom/in-canada-price-and-clinical-factors-impact-recommendation-rates> (15.12.2018).
158. CADTH. Common Drug Review (CDR). Dostęp: www.cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr (15.12.2018).
159. RD-ACTION, State of the Art of Rare Disease - Activities in EU Member States and Other European Countries Lithuania Report. Dostęp: <http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Lithuania-Report-05.10.2017.pdf> (18.12.2018).
160. Logviss K, Krievins D, Purvina S. (2014) Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet J Rare Dis* 9:147.
161. EC, Luxembourg Health Care & Long-Term Care Systems, Economic and Financial Affairs Economic Policy Committee, October 2016. Dostęp: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/file_import/joint-report_lu_en_2.pdf (21.12.2018).
162. Caisse nationale de santé (CNS), the National Health Fund in Luxembourg, Positive list. Dostęp: <https://cns.public.lu/en/professionnels-sante/medicaments/liste-positive.html> (21.12.2018).
163. Barnieh L, Manns B, Harris A, Blom M, Donaldson C, Klarenbach S, Husereau D, Lorenzetti D, Clement F. (2014) A synthesis of drug reimbursement decision-making processes in organisation for economic co-operation and development countries. *Value Health* 17(1):98-108.
164. RSU, Research on drugs for rare diseases in Latvia. Dostęp: <https://www.rsu.lv/en/news/research-drugs-rare-diseases-latvia> (19.12.2018).
165. health.gov.mt. Medicines Approval - Schedule V. Dostęp: <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/poyc/Pages/360%C2%B0-One-Stop-Shop-Service-Concept/Medicines-Approval/Schedule-V.aspx> (19.12.2018).
166. IQWiG. General Methods a Version 5.0 of 10 July 2017. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/General-Methods_Version-5-0.pdf (17.12.2018).

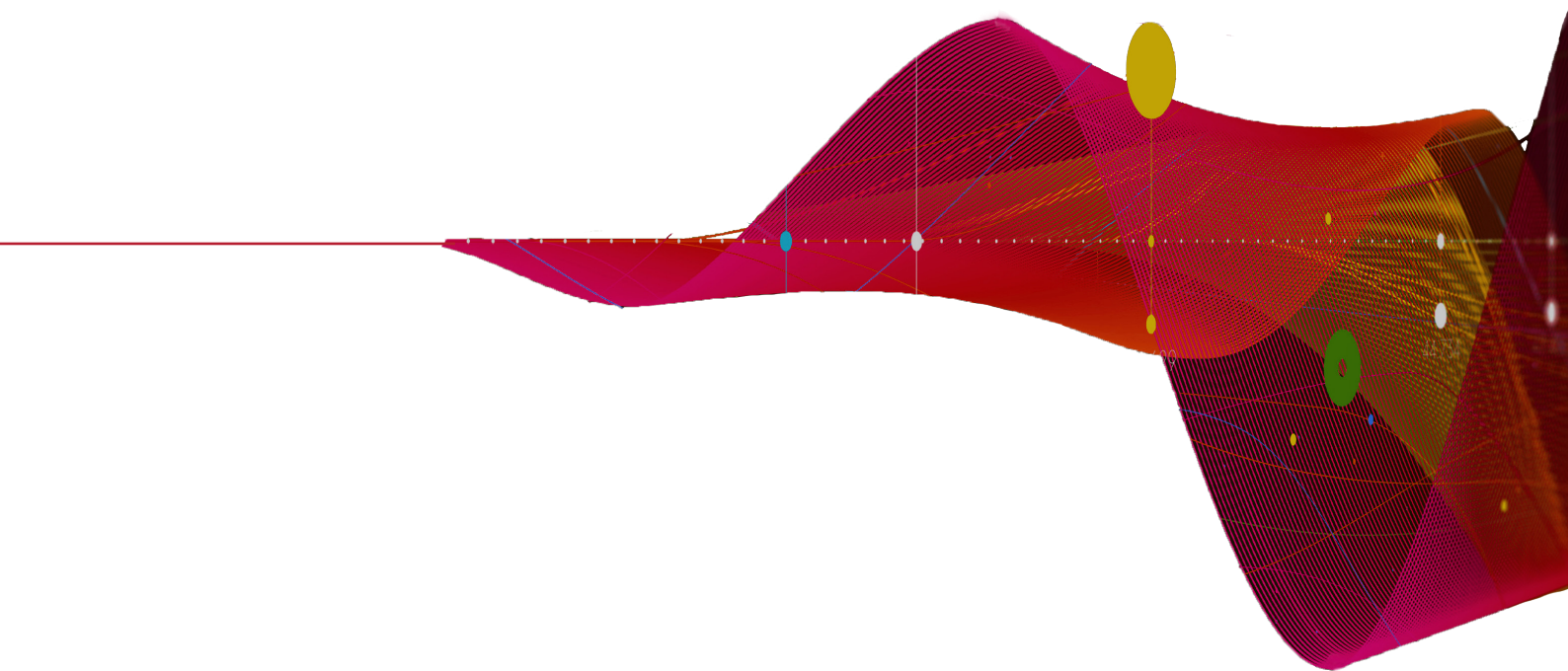
167. PHARMAC. High Cost Medicines for Rare Disorders Discussion document and a request for your input. Dostep: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/high-cost-medicines-discussion-document-2014-04.pdf> (17.12.2018).
168. PHARMAC. Medicines for rare disorders. Dostep: <https://www.pharmac.govt.nz/medicines/how-medicines-are-funded/medicines-for-rare-disorders> (17.12.2018).
169. PHARMAC. Pharmac's Decision Criteria, December 2013. Dostep: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/decision-criteria-summary-of-submissions-2013-12.pdf> (17.12.2018).
170. PHARMAC. Decision Criteria review. Dostep: <https://www.pharmac.govt.nz/about/operating-policies-and-procedures/decision-criteria-consultation> (21.12.2018).
171. PHARMAC. Supporting information. Dostep: <https://www.pharmac.govt.nz/medicines/how-medicines-are-funded/factors-for-consideration/supporting-information> (21.12.2018).
172. Rd-action. State of the Art of Rare Disease - Activities in EU Member States and Other European Countries Portugal Report. Dostep: <http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Portugal-Report-09.10.2017-Additional-amendments-from-DCC.pdf> (18.12.2018).
173. Pedrosa H. Pedagogical Case Study Vyndaqel (Tafamidis) Market entry in Portugal Dissertation for obtaining the degree of Master in Business Administration. Lisbon. November 2015. Dostep: https://run.unl.pt/bitstream/10362/17504/1/Pedrosa_2015.pdf (18.12.2018).
174. MoCA. Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products (MoCA). Dostep: www.eurordis.org/content/moca (17.12.2018).
175. MoCA-OMP. Process on Corporate Social Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Platform on Access to Medicines in Europe Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA-OMP), Ref. Ares(2014)3857202-19/11/2014. Dostep: <http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/moca/history/WG%20MoCA-OMP%20Transparent%20Value%20Framework.pdf> (18.12.2018).
176. Radu C-P, Chiriac ND, Pravat AM. (2016) The Development of the Romanian Scorecard HTA System. Value Health Reg Issues 10:41-47.
177. Ministry of Health Order No. 861/2014 regarding the approval of criteria for evaluation of medical technologies, the documents to be submitted by applicants, the process and the methodology used to assess the drugs, the new indications to be included on the reimbursement list, and the criteria for exclusion of drugs from the list. July 28, 2014. Romanian Official Gazette No. 557.
178. Systems I. Ordinul nr. 387/2015 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac. Dostep: <https://lege5.ro/Gratuit/gyzdenjwgi/ordinul-nr-387-2015-privind-modificarea-si-completarea-ordinului-ministrului-sanatatii-nr-861-2014-pentru-aprobarea-criteriilor-si-metodologiei-de-evaluare-a-tehnologiilor-medicale-a-documentatiei-car> (2.3.2020).
179. Kamusheva M, Stoimenova A, Doneva M, Zlatareva A, Petrova G. (2013) A Cross-Country Comparison of Reimbursed Orphan Medicines in Bulgaria, Greece and Romania. Biotechnology & Biotechnological Equipment 27(5):4186-4192.
180. Pejčić AV, Iskrov G, Jakovljević MM, Stefanov R. (2018) Access to orphan drugs - comparison across Balkan countries. Health Policy 122(6):583-589.
181. Melck B. (2015) Romania's New HTA System: What Progress have Innovative Drugs Made under the Points-Based System So Far? Value in Health 18(7):A556-A557.
182. The Ministry Of Health. Order no. 861 of 23 July 2014 on approval of criteria and methodology for assessment of health technologies, of documentation to be submitted by applicants, methodological means used in the assessment for inclusion, extension of indications, non-inclusion into or exclusion from the.. The official gazette of Romania no. 557 of 28, 2014. Dostep: https://www.anm.ro/en/_/ORDINE/Order%20861_23.07.2014%20and%20Annexes.pdf (21.12.2018).
183. Zákon o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a diietických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Dostep: <http://www.zakonypreludi.sk/zz/2011-363> (19.12.2018).
184. Kaló Z, Gheorghe A, Huic M, Csanádi M, Kristensen FB. (2016) HTA Implementation Roadmap in

- Central and Eastern European Countries. *Health Econ* 25 Suppl 1:179–192.
185. Tesar T, Hloska A, Wawruch M, Lehocka L, Snopkova M, Masarykova L. (2017) Introduction of Health Technology Assessment for medicines in Slovakia. *Int J Technol Assess Health Care* 33(3):345–349.
 186. Fürst J. (2006) Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals, Department of Pharmaceuticals, Health Insurance Institute of Slovenia. Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&ct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2a-hUKEwj1oMKIh_LfAhXpposKHS6rA-wQFJA-AegQIABAC&url=http%3A%2F%2Fwww.mz.gov.si%2Ffileadmin%2Fmz.gov.si%2Fpageupload-s%2Fangleska_verzija_MZ%2FLSE-Slovenia-2006.doc&usq=AOvVaw0aoNiIW8JAUlriB8aGWB4I (19.12.2018).
 187. Wertheimer A, Smith M. (2003) International Drug Regulator Mechanisms. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economic & Policy* volume 12, 1, 2, 3 and 4:
 188. Detižek A, Janzic A, Locatelli I, Kos M. (2018) Decision-making criteria for medicine reimbursement in Slovenia: an expert panel discussion. *BMC Health Serv Res* 18(1):496.
 189. PIS. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Dostęp: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11493> (19.12.2018).
 190. ICER, Final Value Assessment Framework for 2017-2019. Dostęp: <https://icer-review.org/final-vaf-2017-2019> (18.12.2018).
 191. ICER. Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultrarare diseases, November 2017. Dostęp: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER-Adaptations-of-Value-Framework-for-Rare-Diseases.pdf> (18.12.2018).
 192. ICER. How we do our work. Nov. 2017. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) Dostęp: <https://icer-review.org/methodology/icers-methods> (19.12.2018).
 193. ICER evidence rating matrix: a user's guide 2017 Jul 8. Institute for Clinical and Economic Review (ICER); Dostęp: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER-Adaptations-of-Value-Framework-for-Rare-Diseases.pdf> (18.12.2018).
 194. IQVIA. Orphan Drugs in the United States Growth Trends in Rare Disease Treatments. Dostęp: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/orphan-drugs-in-the-united-states-growth-trends-in-rare-disease-treatments.pdf?_id=1545231999091 (19.12.2018).
 195. NICE technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance> (17.12.2018).
 196. NICE. The guidelines manual. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness#economic-evidence-and-guideline-recommendations>.
 197. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781> (17.12.2018).
 198. NICE. Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/chapter/4-Consideration-of-the-evidence> (17.12.2018).
 199. SMC. Guidance to Submitting Companies for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4155/guidance-supplement-ultra-orphan.pdf>.
 200. SMC. PACE Patient & Clinician Engagement) Overview Document Process for End of Life and Very Rare Conditions (orphan and ultra-orphan medicines). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2782/pace-overview-document.pdf> (17.12.2018).
 201. SMC. Following an extensive review, the SMC has changed the way it evaluates end of life medicines and medicines to treat very rare conditions. From May 2014 pharmaceutical companies will be able to request that SMC convenes a Patient and Clinician Engagement (PACE) group. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/pace> (17.12.2018).
 202. Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W, Sowada C, Pilc A. (2018) Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. *Front Pharmacol* 9:1263.
 203. CADTH. Appendix 1: Examples of Scenarios Where There Could be Significant Unmet Need and Contributing Factors for Uncertainty of Clinical Benefit. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0326_drugs_for_rare_diseases_appendices.pdf (18.12.2018).
 204. Cleemput I, Devriese S, Christiaens W, Kohn L. (2016) Multi-criteria decision analysis for the appraisal of medical needs: a pilot study. Brussels: Health Services Research (HSR) Dostęp: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_272_Unmet_needs_Report2.pdf.

205. NICE. Guidance and advice list. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=hst> (17.12.2018).
206. Parr RM. (2019) Guidance on the implementation of the ultra-orphan pathway. Dostęp: <https://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/DC20190430UltraOrphan.pdf>.
207. Burosumab (Crysvita) - Ultra Orphan Assessment. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-uoia-smc2240/> (16.3.2020).
208. Voretigene neparvovec (Luxturna) - Ultra Orphan Assessment. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uoia-smc2228/> (16.3.2020).

The background is a solid red color with a complex pattern of thin, white, curved lines that sweep across the frame. Scattered throughout are various geometric shapes: small circles, larger ovals, and some concentric circles. Faint, light-colored numbers are also visible, including '30.02', '28.392', '29.993', '35.62', and '39.26'. The overall aesthetic is modern and abstract, resembling a stylized map or a data visualization.

Aneks



12

Analiza wielokryterialna (MCDA) w chorobach rzadkich: przegląd doniesień naukowych

12.1. Metodyka przeglądu

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono w lutym 2019 roku w czterech bazach naukowych: MEDLINE (Pubmed), EBSCO HOST, EMBASE i Web of Science. Strategia wyszukiwania była ukierunkowana na poszukiwanie informacji dotyczących zastosowania MCDA w analizach HTA i procesach refundacyjnych leków sierocych, jak i zebranie informacji na temat zagadnień związanych z metodyką przy tworzeniu różnych modeli MCDA. W celu zidentyfikowania potencjalnie przydatnych prac przeprowadzono wyszukiwanie w oparciu o strategię o wysokiej czułości, uwzględniając następujące słowa kluczowe: „MCDA”, „leki sieroce” (orphan drugs), „choroby rzadkie” (rare diseases) i ich synonimy. Tak szerokie przeszukanie było podyktowane tym, iż wiele zagadnień związanych z refundacją lub HTA można wyrażać na różne sposoby, i miało na celu identyfikację wszystkich możliwie przydatnych publikacji.

We wspomnianych bazach danych zastosowano następującą strategię wyszukiwania po każdorazowym dostosowaniu słów kluczowych pod wymagania poszczególnych baz: [MCDA or (“multi-criteria-decision-analysis”) or (“multicriteria decision analysis”) or (“multi-criteria decision analysis”) or (“multiple criteria decision analysis”) or (“multiple-criteria decision analysis”) or (“multicriteria analysis”) or (“multi-criteria analysis”) or (“multiple criteria analysis”) or (“multiple-criteria-analysis”) or (“multi-criteria decision making”) or (“multi-criteria-decision-making”) or (“multiple-criteria decision making”) or (“multicriteria decision making”) or (“multiple-criteria decision making”)]

or (“multiple-criteria-decision-making”) or (“multiple criteria decision making”)] AND [(orphan drug*) or “OD” or “OMP” or “ODs” or “OMPs” or (orphan medicinal product*) or (rare disease*) or (rare disorder*)].

Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia naukowe bez ograniczeń dotyczących daty publikacji. Finalnie, do przeglądu włączono artykuły pełnotekstowe i abstrakty opublikowane przed lutym 2020 roku. W założeniu analiza miała obejmować wyłącznie prace napisane w języku angielskim i polskim (finalnie nie odnaleziono jednak ani jednej pracy w języku polskim).

W przeglądzie zawarto oryginalne publikacje naukowe podejmujące tematykę MCDA w obszarze sierocych technologii medycznych (OMP, ang. *Orphan Medicinal Products*) lub chorób rzadkich, które uwzględniały: opis tworzenia i dostosowania modelu, identyfikację i definicję kryteriów modelu, wagę kryteriów, walidację modelu poprzez ocenę lub testowanie MCDA w OMP oraz publikacje dotyczące wpływu zastosowania MCDA w procesach decyzyjnych.

Z analizy wykluczano publikacje, w których opisywano metody MCDA w obszarach innych niż OMP lub choroby rzadkie.

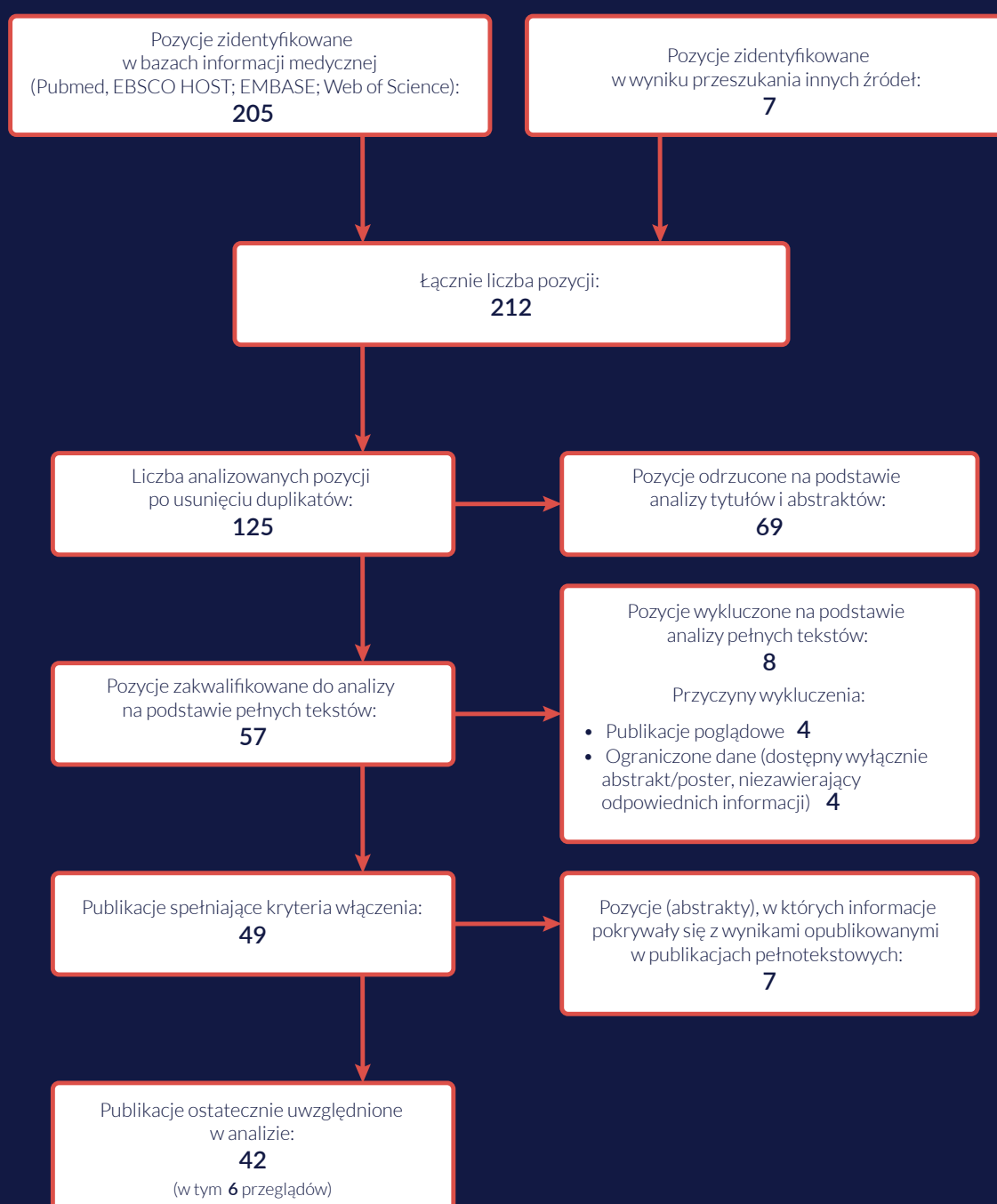
12.2. Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W wyniku wstępnego przeszukania elektronicznych baz danych odnaleziono łącznie 205 pozycji bibliograficznych (Pubmed n=36, EBSCO HOST n=19, EMBASE n=84, Web of Science n=66). Po usunięciu duplikatów

w dalszej analizie uwzględniono 118 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 57 pozycji.

Po wyeliminowaniu publikacji niespełniających kryteriów włączenia (np. MCDA nie było głównym tematem publikacji, publikacja miała charakter poglądowy lub zawierała ograniczone informacje na temat MCDA), do dalszej analizy wyselekcjonowano 49 prac. Dodatkowo z ana-

RYSUNEK 9. SCHEMAT SELEKCJI BADAŃ KLINICZNYCH ODNALEZIONYCH W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO ZGODNIE Z PRISMA



lizy wykluczono 7 abstraktów, które zawierały informacje pokrywające się z wynikami opublikowanymi w publikacjach pełnotekstowych.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 42 badania, w tym 24 publikacje pełnotekstowe oraz 12 abstraktów, zawierających informacje o zastosowaniu MCDA w procesie refundacji lub w analizach HTA dotyczących chorób rzadkich lub leków sierocych. Proces selekcji publikacji był zgodny z diagramem PRISMA (Rysunek 9). 6, spośród zakwalifikowanych opracowań, to przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania MCDA.

W dalszej kolejności publikacje włączone do przeglądu scharakteryzowano z uwzględnieniem następujących informacji: autor, rok publikacji, typ publikacji, cele pracy, zastosowany model, kryteria zawarte w modelu i ich definicje, metody ważenia kryteriów modelu wraz z punktacją (Tabela 17).

12.3. Charakterystyka badań

Z 42 badań [19–21, 27, 34–71] włączonych do przeglądu, 33 opublikowano po 2015 roku (najstarsza publikacja pochodzi z 2010 roku), co świadczy o tym, że MCDA stanowi „nowość” w procesie podejmowania decyzji w obszarze OMP (Rysunek 10).

12.3.1. OPRACOWANIA WTÓRNE

W ramach przeprowadzonego przeszkukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych. Charakterystyka tych przeglądów zamieszczona została w tabeli poniżej (Tabela 16).

Odnalezione przeglądy wykorzystane zostały jako źródła referencji – wszystkie publikacje włączone do tych opracowań zostały zwery-

TABELA 16. CHARAKTERYSTYKA PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH ODNALEZIONYCH W RAMACH PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

OPRACOWANIE	KRYTERIA WŁĄCZENIA	DATA PRZESZUKANIA	WŁĄCZONE PRACE
Oliveira 2019 [62]	Opracowania, w których omawia się, proponuje lub ocenia zastosowanie analizy wielokryterialnej w ocenie technologii medycznych	Sierpień 2018	129 (w tym 46 prac wprowadzających modele MCDA)
Lasalvia 2019 [67]	Opracowania dotyczące MCDA w ocenie leków sierocych	Maj 2018	13
Baran-Kooiker 2018 [63]	Opracowania dotyczące zastosowania MCDA w ocenie i refundacji leków sierocych	Styczeń 2018	29
Friedman 2018 [65]	Opracowania dotyczące MCDA w ocenie leków sierocych	Kwiecień 2017	13
Palaska 2015 [50]	Opracowania dotyczące rozwiązań w ocenie leków na choroby rzadkie	2014	11
Nemeth 2016 [69] (Właściwy przegląd w referencji – Marsh 2014 [127])	Opracowania dotyczące MCDA	Sierpień 2013	40

fikowane pod kątem możliwości włączenia do dalszej analizy.

12.3.2. OPRACOWANIA PIERWOTNE

W większości publikacji zastosowanie MCDA w ocenie leków sierocych dotyczyło krajów europejskich, w szczególności: Belgii, Bułgarii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Niemiec, Polski, Rosji, Ukrainy, Węgier, Włoch i Wielkiej Brytanii. Zwraca uwagę fakt, że w aż 12 pracach analizowano zastosowanie MCDA w Hiszpanii. W czterech pracach omówiono zastosowanie MCDA w kilku krajach europejskich [21, 36, 39, 44], z kolei jedna publikacja odnosiła się do populacji Stanów Zjednoczonych [45] i jedna do Kanady [66].

W 19 pracach jednym z głównych celów było zdefiniowanie najbardziej istotnych kryteriów MCDA [19, 20, 27, 35–37, 40, 41, 44, 45, 48, 51, 54, 55, 58, 59, 64, 68, 70]. W 19 publika-

cjach modele MCDA bazowały w głównej mierze na kryteriach EVIDEM (ang. *Evidence and Values: Impact on Decision Making*) [21, 35, 37–39, 43–46, 53, 55–61, 66, 70]. W 21 pracach zastosowanie MCDA przedstawiono na przykładzie konkretnego leku / leków stosowanych w chorobach rzadkich [19, 27, 36, 38, 42–46, 49, 54–61, 64, 66, 71]. W 30 publikacjach opisano metody określania wag dla poszczególnych kryteriów danego modelu MCDA [19–21, 27, 35–49, 51, 52, 54, 55, 57–59, 64, 68, 70, 71].

12.4. Wykorzystywane modele MCDA

Najczęściej opisywanym w publikacjach modelem MCDA był model EVIDEM. Możliwość jego zastosowania (bezpośrednio lub w ramach dostosowania) była opisana

RYSUNEK 10. LICZBA PUBLIKACJI W TEMATYCE MCDA W CHOROBYCH RZADKICH Z UWZGLĘDNIENIEM ROKU PUBLIKACJI

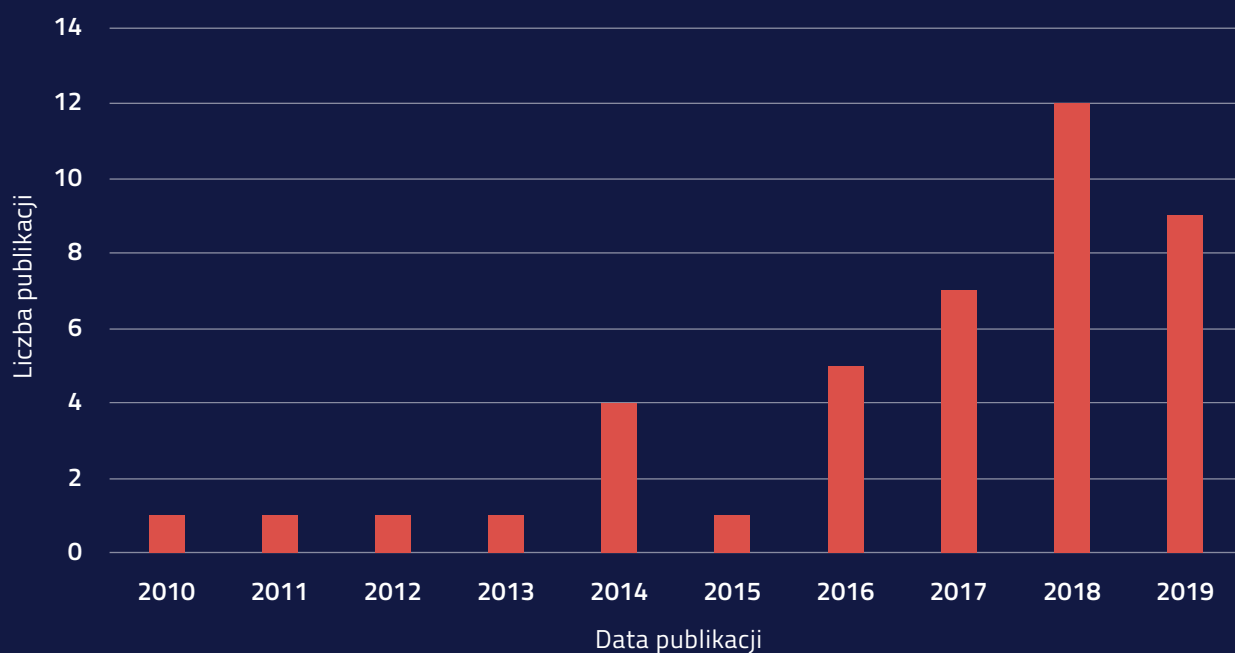


TABELA 17. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU

AKRONIM (TYP PUBLIKACJI)	CEL BADANIA	PAŃSTWO	MODEL MCDA	PRZYKŁAD L EK (N)	LICZBA DOMEN (KRYTERIÓW)	METODYKA WAŻENIA KRYTERIÓW
Alvarez 2019a [56]	Zastosowanie MCDA do oceny emicizumabu u pacjentów z hemofilią z inhibitorami w Hiszpanii	Hiszpania	EVIDEM (adaptacja dla leków sierocych)	Konkretny lek (1)	(8)	Wykorzystany model Badia 2019 [58] (model ogólny, niespecyficzny dla chorób rzadkich): 5-punktowa skala 1–5, gdzie 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze
Badia 2019 [58]	Stworzenie i walidacja modelu MCDA do oceny OMP w Hiszpanii	Hiszpania	Własny model oparty na EVIDEM	Konkretny lek (2)	2 (10)	5-punktowa skala 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze
Baran-Koolker 2019 [21]	Analiza możliwości zastosowania modelu EVIDEM w ocenie OMP i ocena preferencji w zakresie kryteriów w 7 państwach eurazjatyckich	Polska, Kazachstan, Holandia, Rumunia, Ukraina, Rosja, Turcja	EVIDEM 3.0	Opracowanie ogólne	6 (14)	100-punktowa skala hierarchiczna w odniesieniu osobno do domen i szczegółowych kryteriów
Cleemput 2018 [64]	Ocena możliwości zastosowania opracowanego modelu MCDA	Belgia	Model własny	Konkretny choroby	2 (5)	DCE
Endrei 2014 [34]	Opis zastosowania MCDA na Węgrzech	Węgry	Model własny	Opracowanie ogólne	6 (12)	bd
Garau 2018 (P) [38]	Wykorzystanie MCDA w celu określenia preferencji dot. kryteriów decyzyjnych wśród pacjentów, klinicystów i płatników we Włoszech i zastosowanie na przykładzie konkretnego leku	Włochy	EVIDEM v 3.0	Konkretny lek (1)	5 (13)	100-punktowa skala hierarchiczna w odniesieniu osobno do domen i szczegółowych kryteriów. W celu uzyskania wagi dla poszczególnego kryterium łączono wynik dla domen z wynikiem dla kryterium i normalizowano wartość (sumujące się do 1)
Gilbert-Perramon 2017 (P) [37]	Zastosowanie i ocena wartości modelu MCDA EVIDEM przy ocenie OMP w Katalonii	Hiszpania	EVIDEM v 3.0	Opracowanie ogólne	5 (13)	5-punktowa skala i HPA 1 – najmniej istotne; 5 – najistotniejsze; HPA (100-punktowa skala hierarchiczna)
Goetghebour 2010 [66]	Zastosowanie MCDA do oceny terapii z zastosowaniem hormonu wzrostu	Kanada	Model własny	Konkretny lek (1)	4 (15)	5-punktowa skala
Goetghebour 2017 (P) [39]	Określenie (na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez przedstawicieli agencji HTA (1 reprezentant z Belgii, Kanady, Kolumbii, Wielkiej Brytanii, Włoch, Holandii, Norwegii i Hiszpanii)) ważności kryteriów, jakimi powinni się kierować decydenci przy ocenie OMP na przykładzie MCDA	Grupa 8 przedstawicieli 8 państw	EVIDEM	Opracowanie ogólne	6 (15)	HPA 100-punktowa skala hierarchiczna w odniesieniu osobno do domen i szczegółowych kryteriów

AKRONIM (TYP PUBLIKACJI)	CEL BADANIA	PAŃSTWO	MODEL MCDA	PRZYKŁAD L EK (N)	LICZBA DOMEN (KRYTERIÓW)	METODYKA WAŻENIA KRYTERIÓW
Guarga 2019 (P)[59]	Ocena możliwości zastosowania MCDA w procesie refundacyjnym w Katalonii	Hiszpania	Własny model oparty na EVIDEM	Konkretny lek (3)	(10)	5-punktowa skala 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze
Hughes-Wilson 2012 (P) [40]	Stworzenie nowego systemu oceny OMP w procesie refundacji w Europie, opartego na kryteriach zaproponowanych przez autorów badania	Europa	Własny model (kryteria MCDA zaproponowane przez autorów badania)	Ogólny	bd (10b)	Opisowa, przyporządkowanie w obrębie danego kryterium do jednego z 3 przedziałów dotyczących ceny leku (niska, średnia, wysoka) w zależności od wartości danego kryterium
Iskrov 2016 (P) [27]	Stworzenie modelu MCDA do oceny OMP	Bułgaria	Własny model (na podstawie przeglądu literatury)	Konkretny lek (2)	3 (12)	100-punktowa skala 0–100, gdzie 0 – najmniej istotne, 100 – najistotniejsze
Jimenez 2018 (P) [60]	Zastosowanie MCDA do oceny selekspagu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Hiszpanii	Hiszpania	EVIDEM 4.0 (adaptowany dla chorób rzadkich)	Konkretny lek (1)	5 (12)	Bd
Kolasa 2016 (P) [19]	Ocena wpływu zastosowania MCDA w procesie refundacyjnym OMP w Polsce	Polska	Własny model (na podstawie przeglądu literatury)	Konkretny lek (21)	bd (10)	3-punktowa skala 0–2, gdzie 0 – najmniej istotne, 2 – najistotniejsze
Kolasa 2018 (P) [20]	Zastosowanie MCDA w celu określenia preferencji komisji oceniającej polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznej przy ocenie OMP	Polska	Własny model (10 kryteriów MCDA zaczerpniętych z publikacji Kolasa 2016 [19])	Konkretny lek (57a)	bd (13)	HPA i ISLAM Przypisanie wagi w odsetkach, suma wag dla poszczególnych kryteriów równa 100%
López-Bastida (P) [68]	Ocena społecznej wartości leków z perspektywy pacjentów z chorobą rzadką	Włochy	Własny model	Ogólny	8	DCE
Roldán 2018 (P) [55]	Stworzenie i ocena modelu MCDA do oceny nowych leków	Hiszpania	EVIDEM, modyfikacje własne	Konkretny lek (2)	5 (9)	5-punktowa skala niehierarchiczna 1–5, gdzie 1 – najmniej istotne, 5 – najistotniejsze
Schey 2017 (P) [42]	Zastosowanie modelu MCDA zaproponowanego przez Hughes-Willson [40] przy ocenie konkretnych OMP i zbadanie zależności pomiędzy ceną leku a łącznym wynikiem w modelu	bd	Model MCDA zaproponowany przez Hughes-Willson [40]	Konkretny lek (6)	bd (9b)	3-punktowa skala 1–3 punkty w zależności od kategorii przypisanej dla danego leku, gdzie 1 – najmniej wartościowa kategorii, 3 – największa wartość kategorii

AKRONIM (TYP PUBLIKACJI)	CEL BADAŃ	PAŃSTWO	MODEL MCDA	PRZYKŁAD L EK (N)	LICZBA DOMEN (KRYTERIÓW)	METODYKA WAŻENIA KRYTERIÓW
Sussex 2013 (P) [36]	Stworzenie modelu MCDA do oceny wartości OMP	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania	Własny model (przegląd literatury, wywiad)	Konkretny lek (2)	2 (8)	1) wstępna kategoryzacja (niska, średnia, wysoka); 2) ocena w 100-punktowej skali hierarchicznej
Wagner 2016 (P) [35]	Zastosowanie modelu EVIDEM w analizie MCDA przy ocenie leków w chorobach rzadkich	bd	EVIDEM v 3.0	ogólny	6 (15)	HPA (100-punktowa skala)
Wagner 2017 (P) [44]	Zastosowanie modelu EVIDEM w analizie MCDA przy ocenie leku (lenwatynibu) w kontekście danego kraju	Francja, Włochy, Hiszpania	EVIDEM v 2.4	Konkretny lek (1)	7 (19)	5-punktowa skala i HPA (analiza wrażliwości)
Wagner 2018a (P) [43]	Zastosowanie modelu MCDA przy wspólnym podejmowaniu decyzji przez pacjenta/lekarza w postępowaniu w GEP-NET w Hiszpanii	Hiszpania	EVIDEM	Konkretny lek (bd)	6 (14)	HPA (100-punktowa skala) i bezpośrednia skala ratingowa (5-punktowa skala)
Wagner 2018b (P) [45]	Zastosowanie modelu MCDA przy wspólnym podejmowaniu decyzji przez pacjenta/lekarza w postępowaniu w GEP-NET w Stanach Zjednoczonych	Stany Zjednoczone	EVIDEM (wersja z 2015 r.)	Konkretny lek (2)	7 (20)	HPA (100-punktowa skala) i bezpośrednia skala ratingowa (5-punktowa skala)
Zozaya 2018 (P) [46]	Zastosowanie MCDA do porównania duplikumabu w ciężkim atopowym zapaleniu skóry i sekukinumabu w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej w Hiszpanii	Hiszpania	EVIDEM v 3.1	Konkretny lek (2)	5 (13)	5-punktowa skala 1–5, gdzie 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze
Alvarez 2019b (A) [61]	Zastosowanie MCDA do oceny emicizumabu u pacjentów z hemofilią bez inhibitorów w Hiszpanii	Hiszpania	EVIDEM (adaptacja dla leków sierocych)	Konkretny lek (1)	(8)	Wykorzystany model Badia 2018 [128] (model ogólny, nie specyficzny dla chorób rzadkich): 5-punktowa skala 1–5, gdzie 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze
Fedyayeva 2014 (A) [48]	Ocena wiarygodności i określenie względnego znaczenia modelu MCDA w chorobach rzadkich w Rosji	Rosja	Własny model	bd	2 (16)	Ocena w skali 10-punktowej, gdzie 1 – najmniej istotny, 10 – najistotniejszy
Fedyayeva 2016 (A, poster) [47]	Określenie wag poszczególnych kryteriów w modelu MCDA do oceny OMP	Rosja	Własny model	Ogólny	2 (10)	100-punktowa skala określająca relatywną ważność danego kryterium / ocena bezpośrednia wg 10-punktowej skali
Krysanova 2017 (A) [49]	Zastosowanie MCDA przy ocenie tertabenazyny w chorobie Huntingtona	Rosja	Własny model	Konkretny lek (1)	2 (10)	5-punktowa skala 1–5, gdzie 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze
Mirco 2018 (A) [57]	Analiza możliwości zastosowania MCDA w ocenie OMP przez szpitalne komitety farmakoterapeutyczne	Portugalia	EVIDEM	Ogólny		5-punktowa skala gdzie 1 – najmniej istotne kryterium, 5 – najistotniejsze

AKRONIM (TYP PUBLIKACJI)	CEL BADANIA	PAŃSTWO	MODEL MCDA	PRZYKŁAD L EK (N)	LICZBA DOMEN (KRYTERIÓW)	METODYKA WAŻENIA KRYTERIÓW
Piniashko 2017a (A) [52]	Określenie wartości i preferencji interesariuszy, jakimi kierują się w procesach decyzyjnych dotyczących finansowania leczenia raka i chorób rzadkich na Ukrainie	Ukraina	Własny model	Ogólny	5	100-punktowa skala określająca relatywną ważność danego kryterium
Piniashko 2017b (A) [51]	Zidentyfikowanie praktycznych problemów przy określaniu wag kryteriów w modelu MCDA	Ukraina	bd	Ogólny	5	100-punktowa skala
Poveda 2019 [70]	Opracowanie modelu MCDA do oceny leków OMP w Hiszpanii	Hiszpania	Model własny oparty na EVIDEM	Ogólny	2 (10)	Skala 5-punktowa
Schey 2014b (A)	Zestawienie ocen przeprowadzonych w kategoriach MCDA z kosztami wybranych leków sierocych	-	Własny model oparty na pracy Hughes-Wilson 2012 [40]	Konkretne choroby (6)	(9)	bd
Schey 2018 (A) [41]	Przyporządkowanie wag dla kryteriów w modelu MCDA na podstawie danych uzyskanych od klinicystów, ekspertów ds. farmakoeconomii, ubezpieczycieli, płatników, pacjentów i opinii publicznej.	bd	Własny model (na podstawie przeglądu literatury)	Ogólny	bd (13)	bd
Tony 2011 (A) [53]	Zastosowanie modelu MCDA w podejmowaniu decyzji dotyczących terapii hormonem wzrostu w zespole Pradera-Williego	bd	EVIDEM	Ogólny	bd (13)	bd
Trip 2014 (A) [54]	Ocena zastosowania MCDA przy podejmowaniu decyzji w procesie refundacyjnym w Holandii	Holandia	Własny model (na podstawie przeglądu literatury)	Konkretny lek (3)	4 (9)	AHP (wagi przypisywane przez studentów ekonomii zdrowia)

P – publikacja pełnotekstowa; A – abstrakt; HPA – hierarchiczny przydział punktowy (ang. Hierarchical Point Allocation); SLAM – prosty liniowy model addytywny (ang. Simple Linear Additive Model); GEP-NET – nowotwory endokrynne żółtkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors)
b) Liczba rozpatrywanych wskaźników terapeutycznych, poszczególne leki mogą się powtarzać.
c) Każde kryterium dodatkowo było podzielone na 3 kategorie.

w 19 pracach [21, 35, 37–39, 43–46, 53, 55–61, 66, 70], a w 13 testowano jego wykorzystanie na przykładzie konkretnych OMP [38, 43–46, 55–61, 66].

W części prac autorzy przedstawiali własne modele MCDA różniące się istotnie od modelu EVIDEM [19, 20, 27, 34, 36, 40–42, 47–49, 51, 52, 54, 64, 68, 71], a możliwość ich wykorzystania była testowana na konkretnych OMP w 8 publikacjach [19, 27, 36, 42, 49, 54, 64, 71]. Model zaproponowany przez Hughes-Willsona 2012 [40] był testowany w pracy Schey 2017 [42].

12.4.1. EVIDEM

EVIDEM jest ogólnie dostępnym narzędziem opracowanym w 2008 roku w celu umożliwienia decydentom przejrzystej i holistycznej oceny wartości dodanej opiniowanej interwencji medycznej [113]. Powstało ono w oparciu o rozważania i dyskusje ekspertów, których celem miało być stworzenie kryteriów dostosowanych do realnych potrzeb decydentów, z uwzględnieniem takich aspektów, jak: problemy natury etycznej, medycyny opartej na dowodach naukowych, farmakoekonomiki, HTA i podejścia wielokryterialnego. Wartościami stanowiącymi założenia modelu były: sprawiedliwość, przej-

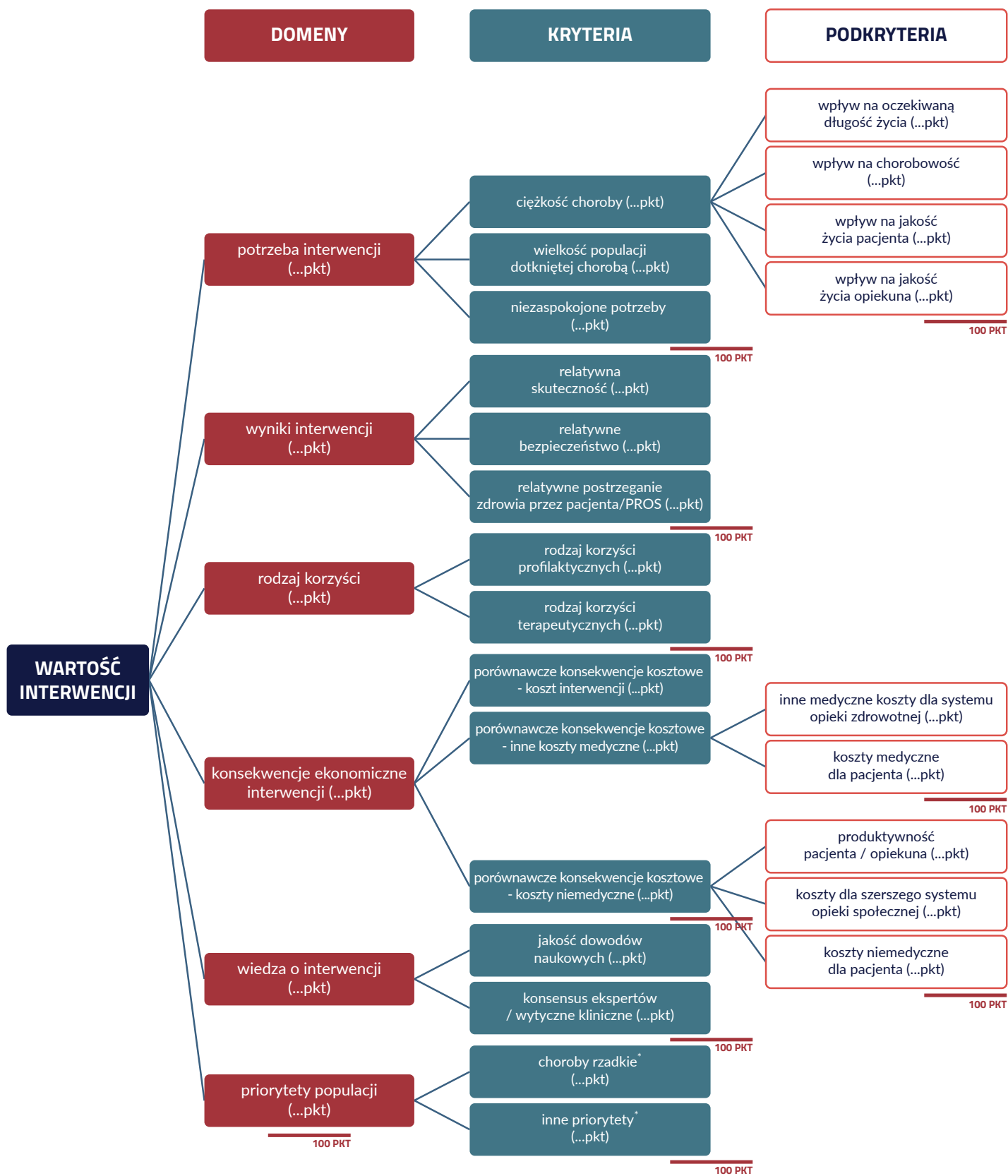
rzystość, pragmatyzm i podejmowanie decyzji przy udziale wszystkich stron zainteresowanych [113–115]. Narzędzie to zostało zwalidowane i wdrożone przy podejmowaniu decyzji w realnej praktyce klinicznej, jest stale aktualizowane i udoskonalane [103, 116–118].

W 2016 roku miała miejsce pierwsza adaptacja modelu na potrzeby oceny leków sierocych, której celem było uwzględnienie problemów związanych z chorobami rzadkimi i aspektów politycznych, przy jednoczesnym zachowaniu możliwości zastosowania w szeroko pojętym obszarze choroby. Modyfikacje modelu obejmowały dodanie podkryteriów w celu większego zróżnicowania niektórych głównych kryteriów (np. wpływ na jakość życia), udoskonalenie skali oceny, strukturalną transformację modelu – poprzez przeniesienie niektórych kryteriów oceny jakościowej do części ocenianej ilościowo. W konsekwencji, ocenie ilościowej (Core Model) podlega 15 kryteriów pogrupowanych w obrębie 9 kluczowych celów (domen) definiujących wartość całościową interwencji (Rysunek 11). Ocenie jakościowej podlegają dodatkowe „kontekstowe” kryteria (Tabela 18) [115].

Niewątpliwą zaletą narzędzia EVIDEM jest zapewnienie systematycznej, przejrzystej

TABELA 18. MODEL EVIDEM ADAPTOWANY DO OCENY LEKÓW SIEROCYCH [115] MODEL GŁÓWNY, OCENA JAKOŚCIOWA

MODEL KONTEKSTOWY (OCENA JAKOŚCIOWA)	
Kontekstowe kryteria normatywne	Dostosowanie do mandatu i zakresu systemu opieki zdrowotnej
	Dostosowanie do wspólnych celów, zamiast szczególnych zainteresowań
	Zrównoważony rozwój środowiska
Kontekstowe kryteria wykonalności	Przystępność cenowa i koszty alternatywne
	Pojemność systemu i właściwe użycie
	Kontekst polityczny, kulturowy i historyczny



RYСУNEK 11. MODEL EVIDEM ADAPTOWANY DO OCENY LEKÓW SIEROCYCH [115] – MODEL GŁÓWNY, OCENA ILOŚCIOWA

i zgodnej oceny danej interwencji, aczkolwiek posiada ono pewne ograniczenia. Niektórzy analitycy zwracają uwagę na złożoność oceny leku przy podejściu wielokryterialnym, które zwiększa nakłady pracy przy tworzeniu raportów HTA. Inne istotne ograniczenie związane jest z ilościową oceną poszczególnych kryteriów. Obserwuje się rozbieżności w wagach dla niektórych kryteriów, przypisywanych przez poszczególne osoby lub strony zainteresowane. Różnice te mogą wynikać z odmiennych priorytetów poszczególnych osób (lub grupy osób), jak również z odmiennego zrozumienia i interpretacji danego kryterium (nawet pomimo dostępu do szczegółowej definicji) [118, 119].

12.5. Metody ważenia kryteriów modelu

W 26 publikacjach opisano metody określania wag dla poszczególnych kryteriów danego modelu MCDA [19–21, 27, 35–49, 51, 52, 54, 55, 57–59, 64, 68, 70, 71]. Poszczególne wagi najczęściej przyznawane były przez interesariuszy na podstawie wyników kwestionariuszy lub w trakcie warsztatów, w jednej pracy autorzy publikacji przedstawili własną propozycję ważności kryteriów. Najczęściej stosowanymi metodami ważenia była prosta skala liczbowa (zwykle 5-punktowa) lub hierarchiczna alokacja punktów (sumujących się do 100), w niektórych publikacjach stosowano obie metody ważenia, w których jedna z metod stanowiła analizę wrażliwości.

12.6. Kryteria w modelach MCDA

Do najczęściej wykorzystywanych kryteriów w modelach MCDA należały:

- » ciężkość choroby / prognoza przeżycia / choroba zagrażająca życiu przedstawione w 35 publikacjach [19–21, 27, 34–48, 51–61, 64, 66, 68, 70, 71];
- » relatywna skuteczność / efekt terapeutyczny opisane w 33 publikacjach [21, 27, 34–49, 51–61, 66, 68, 70, 71];
- » niezaspokojone potrzeby (*unmet needs*) / dostępność do terapii alternatywnych przedstawione w 30 publikacjach [19–21, 27, 35–40, 42–48, 53–61, 66, 68, 70, 71];
- » relatywne bezpieczeństwo / tolerancja terapii przedstawione w 29 publikacjach [19–21, 27, 35–39, 43–48, 51–61, 66, 68, 70];
- » jakość dowodów naukowych zaprezentowane w 26 publikacjach [19–21, 27, 34, 35, 37–39, 43–46, 48, 53–61, 66, 70, 71];
- » relatywne/bezwzględne koszty (medyczne / niemedyczne) interwencji / analiza wpływu na budżet uwzględnione w 26 publikacjach [19–21, 27, 35, 37–39, 41, 43–46, 48, 51–55, 57–60, 66, 68, 70];
- » wielkość populacji docelowej przedstawiona w 19 publikacjach [19–21, 34, 35, 37–40, 42–46, 48, 53, 57, 64, 66].

Do najrzadziej wymienianych kryteriów, pojawiających się w pojedynczych modelach MCDA, należały wpływ leczenia na funkcjonowanie społeczne pacjentów i opiekunów, skomplikowanie procesu produkcyjnego czy ocena leku po zarejestrowaniu (ang. *follow-up measures*).

Szczegółowe zestawienie wybranych kryteriów w modelach MCDA zawartych w poszczególnych publikacjach przedstawiono w Tabeli 19.

TABELA 19. WYBRANE NAJCZĘŚCIEJ OPISYWANE KRYTERIA MODELI MCDA W PUBLIKACJACH WŁĄCZONYCH DO PRZEGŁĄDU

AKRONIM BADANIA	POTRZEBA INTERWENCJI			ASPEKTY KLINICZNE				ASPEKTY EKONOMICZNE					WIEDZA O INTERWENCJI			
	CIĘŻKOŚĆ CHOROBY	WIELKOŚĆ POPULACJI	NIEZASPOKOJONE POTRZEBY / BRAK ALTERNATYW	SKUTECZNOŚĆ PORÓWNAWCZA	BEZPIECZEŃSTWO	RELATYWNE POSTRZEGANIE ZDROWIA PACJENTA	RODZAJ KORZYŚCI PREWENCYJNEJ	RODZAJ KORZYŚCI TERAPEUTYCZNEJ	PORÓWNAWCZE KOSZTY INTERWENCJI (MEDYCZNE)	PORÓWNAWCZE KOSZTY INTERWENCJI (INNE MEDYCZNE)	KOSZT LECZENIA	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ	OBCIĄŻENIE CHOROBA	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	WYTYCZNE PRAKTYKI MEDYCZNEJ / OPINIA EKSPERTÓW / KONSENSUS	POZIOM INNOWACYJNOŚCI
Alvarez 2019 [56]	✓		✓	✓	✓	✓		✓						✓	✓	
Alvarez 2019b [61]	✓		✓	✓	✓	✓		✓						✓	✓	
Badia 2019 [58]	✓		✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓			✓	✓	
Baran-Kooiker 2019 [21]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Cleemput 2018 [64]	✓	✓											✓			
Endrei 2014 [34]	✓	✓		✓						✓				✓	✓	
Fedyaeva 2014 [48]	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			✓			✓		
Fedyaeva 2016 [47]	✓		✓	✓	✓	✓										
Garau 2018 [38]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Gilbert-Perranon 2017 [37]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Goetghebour 2010 [66]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓		✓	✓	
Goetghebour 2017 [39]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Guarga 2019 [59]	✓		✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓			✓	✓	
Hughes-Wilson 2012 [40]	✓	✓	✓	✓											✓	
Iskrov 2016 [27]	✓		✓	✓	✓				✓			✓	✓	✓		
Jimenez 2018 [60]	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Kolasa 2016 [19]	✓	✓	✓		✓				✓			✓		✓		✓

AKRONIM BADANIA	POTRZEBA INTERWENCJI			ASPEKTY KLINICZNE					ASPEKTY EKONOMICZNE					WIEDZA O INTERWENCJI			
	CIEŻKOŚĆ CHOROBY	WIELKOŚĆ POPULACJI	NIEZASPOKOJONE POTRZEBY / BRAK ALTERNATYW	SKUTECZNOŚĆ PORÓWNAWCZA	BEZPIECZEŃSTWO	RELATYWNE POSTRZEGANIE ZDROWIA PACJENTA	RODZAJ KORZYŚCI PREWENCYJNEJ	RODZAJ KORZYŚCI TERAPEUTYCZNEJ	PORÓWNAWCZE KOSZTY INTERWENCJI (MEDYCZNE)	PORÓWNAWCZE KOSZTY INTERWENCJI (INNE MEDYCZNE)	PORÓWNAWCZE KOSZTY INTERWENCJI (NIEMEDYCZNE)	KOSZT LECZENIA	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ	OBCIĄŻENIE CHOROBA	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	WYTTCZNE PRAKTYKI MEDYCZNEJ / OPINIA EKSPERTÓW / KONSENSUS	POZIOM INNOWACYJNOŚCI
Kolasa 2018 [20]	✓	✓	✓		✓					✓		✓	✓		✓		✓
Krysanova 2017 [49]				✓													
López-Bastida 2019 [68]	✓		✓	✓	✓				✓					✓			
Mirco 20181 [57]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Piniashko 2017a [52]	✓			✓	✓							✓					✓
Piniashko 2017b [51]	✓			✓	✓							✓					✓
Poveda 2019 [70]	✓		✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓			✓	✓	
Roldan 2018 [55]	✓		✓	✓	✓	✓			✓	✓					✓		
Schey 2014 [71]	✓		✓	✓											✓		✓
Schey 2017 [42]	✓	✓	✓	✓												✓	
Schey 2018 [41]	✓			✓								✓					
Sussex 2013 [36]	✓		✓	✓	✓												✓
Tony 2011[53] 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Trip 2014 [54]	✓		✓	✓	✓					✓		✓	✓		✓		
Wagner 2016 [35]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Wagner 2017 [44]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	
Wagner 2018a [43]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Wagner 2018b [45]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	
Zozaya 2018 [46]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	

12.7. Definicje poszczególnych kryteriów

Definicje poszczególnych kryteriów zastosowanych w modelach MCDA dostępne były (bezpośrednio lub przez odwołanie do innej pracy) w 16 badaniach [19, 21, 36–38, 43–46, 55–61], przy czym większość z nich dotyczyła różnych wersji lub adaptacji modelu EVIDEM [21, 37, 38, 43–46, 55–61]. Dla badań przedstawiających własne modele dane te były ograniczone, jedynie w dwóch pracach przedstawiono definicje wszystkich proponowanych kryteriów [19, 36]. Poszczególne definicje w teorii dotyczące tego samego zagadnienia niekiedy znacząco odbiegały od siebie. Dla przykładu, w pracy Sussex 2013 [36] kryterium dotyczące skuteczności klinicznej nie było analizowane w kontekście porównawczym, zawierało natomiast aspekty dotyczące jakości dowodów naukowych. Z kolei w większości pozostałych badań skuteczność interwencji rozpatrywana była w porównaniu z alternatywnymi opcjami leczenia a jakość dowodów naukowych stanowiła kryterium podlegające osobnej ocenie. W pracy Kolasa 2016 i Kolasa 2018 [19, 20] w ogóle nie uwzględniono skuteczności technologii medycznej jako takiej, oceniano natomiast „jakość dowodów naukowych potwierdzających skuteczność”. Podobnie jak w przypadku oceny skuteczności, w przypadku analizy profilu bezpieczeństwa w pracy Sussex 2013 [36] kryterium to obejmowało jedynie ocenę nasilenia i częstości występowania działań niepożądanych, podczas gdy w pozostałych pracach analizowano bezpieczeństwo w porównaniu z opcjami alternatywnymi. W pracy Kolasa

2016 [19] aspekty ekonomiczne proponowanej interwencji rozpatrywane były na podstawie analizy efektywności kosztowej i wpływu na budżet. Z kolei w modelu EVIDEM kryteria dotyczące aspektów ekonomicznych obejmowały koszty netto związane z wprowadzeniem terapii (lub zastąpieniem istniejącej alternatywy), i obejmowały osobno koszty interwencji, inne koszty medyczne i koszty niemedyczne (np. utraty produktywności, opieki socjalnej itp.). W modelu zaproponowanym w pracy Sussex 2013 [36] aspekty ekonomiczne w ogóle nie były uwzględnione. Zestawienie definicji najczęściej wymienianych kryteriów przedstawiono w Tabeli 20.

12.8. Porównanie wyników badania preferencji w proponowanym modelu MCDA z wynikami badań włączonych do przeglądu literatury

Możliwości zestawienia wyników badania preferencji w opracowanym modelu i w modelach zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury są w pewnym stopniu ograniczone ze względu na różnice kryteriów pomiędzy poszczególnymi modelami, a także różnice definicji poszczególnych kryteriów. W każdym przypadku starano się zestawiać kryteria w sposób możliwie adekwatny, jednak należy mieć na uwadze, że w proponowanym modelu zbiór kryteriów i ich definicje są unikatowe i nie można ich przekładać bezpośrednio na kryteria w innych modelach.

TABELA 20. DEFINICJE POSZCZEGÓLNYCH KRYTERIÓW MODELI MCDA W PUBLIKACJACH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU

KRYTERIUM	DEFINICJA	BADANIA / MODEL MCDA
Ciężkość choroby		
Ciężkość choroby	Ciężkość stanu zdrowia pacjentów leczonych interwencją (lub ciężkość stanu zdrowia, któremu należy zapobiec) w odniesieniu do śmiertelności, chorobowości, stopnia niepełnosprawności, funkcjonowania, wpływu na jakość życia, przebiegu klinicznego. (Uwaga: tekst zapisany pochyłą czcionką nieuwzględniony w wybranych definicjach, w zależności od wersji modelu EVIDEM lub szczegółowości zapisu).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
	Rokowanie choroby bez zastosowania leczenia.	Kolasa 2016 [19]
	Wpływ choroby na jakość życia pacjenta z uwzględnieniem niepełnosprawności, możliwości bycia członkiem społeczeństwa itp. (zakres: brak wpływu – skrajnie znaczący wpływ).	Fedayeva 2016 [47]
Prognoza przeżycia	Wskaźniki przedwczesnej śmiertelności dla choroby (prognoza przeżycia od chwili zdiagnozowania lub średni wiek zgonu).	Sussex 2013 [36]
	Oczekiwana długość życia bez leczenia (zakres 0 lat – 40 lat).	Fedayeva 2016 [47]
Chorobowość / stopień niepełnosprawności	Kliniczne manifestacje i komplikacje choroby: » nasilenie niepełnosprawności w całociowym okresie choroby lub » przewlekłość i czas trwania zaburzeń, lub » wiek wystąpienia objawów chorobowych.	Sussex 2013 [36]
Obciążenie rodziny / opiekunów	Obciążenie rodziny/opiekunów (zakres: pacjent nie potrzebuje opieki – pacjent potrzebuje stałej opieki).	Fedayeva 2016 [47]
Wielkość populacji docelowej		
Wielkość populacji dotkniętej chorobą	Liczba ludzi dotkniętych chorobą (których można leczyć lub zastosować prewencję proponowaną interwencją) w określonej populacji w określonym czasie; może być wyrażona jako liczba nowych przypadków w ciągu roku (roczna zapadalność) i/lub odsetek populacji dotkniętej chorobą w określonym czasie (rozpowszechnienie).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
Rzadkość choroby (ang. <i>disease rarity</i>)	Rozpowszechnienie choroby.	Kolasa 2016 [19]
Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)		
Niezaspokojone potrzeby pacjentów	Ograniczenia istniejących interwencji (interwencji porównawczych) w możliwości zapobiegania, leczenia lub poprawy stanu zdrowia, również w odniesieniu do bezpieczeństwa, wygody stosowania, wyników raportowanych przez pacjentów.	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
	Dostępność alternatywnych opcji leczenia dla danej grupy docelowej.	Kolasa 2016 [19]

	KRYTERIUM	DEFINICJA	BADANIA / MODEL MCDA
	Dostępność do skutecznych opcji leczenia	Dostępność do skutecznego leczenia / najlepszego leczenia objawowego (ang. <i>best supportive care</i>) poza interwencją ocenianą – czy istnieje standardowe leczenie i w jakim stopniu jest ono skuteczne? W przypadku braku leczenia zmierzającego do wyleczenia lub dostępu wyłącznie do leczenia paliatywnego dostępność do leczenia modyfikującego chorobę.	Sussex 2013 [36]
	Istniejące leczenie	Istniejące leczenie (zakres: Pacjenci mają obecnie dostęp do leczenia – pacjenci nie mają obecnie dostępu do leczenia).	Fedayeva 2016 [47]
SKUTECZNOŚĆ	Aspekty kliniczne		
	Skuteczność porównawcza	Zdolność/ możliwość proponowanej interwencji do zapobiegania lub do wywołania pożądanej (korzystnej) zmiany w objawach lub przebiegu choroby wykraczającej poza korzystne zmiany terapii alternatywnej, z uwzględnieniem zarówno skuteczności klinicznej, jak i skuteczności w rzeczywistej praktyce (jeśli dostępne).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
		Efekt leczenia na oczekiwaną długość życia (zakres 0–40 lat).	Fedayeva 2016 [47]
		Efekt leczenia na jakość życia (zakres: pogorszenie jakości życia – pełne wyzdrowienie).	
		Wpływ na życie społeczne pacjenta (zakres: brak wpływu – poprawa życia pacjenta we wszystkich aspektach).	
	Skuteczność kliniczna i punkty końcowe istotne dla pacjenta	Istotność kliniczna wyników skuteczności leczenia: » jakość dowodów naukowych / niepewność dowodów w kontekście rzadkości choroby, » wielkość poprawy klinicznej / odpowiedzi pacjenta w badaniach klinicznych (głównie w kluczowych badaniach), » wielkość wpływu leczenia na postęp choroby i poprawę wyników pacjenta.	Sussex 2013 [36]
	Porównawcze wyniki dot. zdrowia postrzeganego przez pacjenta / punkty końcowe raportowane przez pacjenta	Skuteczność terapii, rozumiana jako występowanie korzystnych zmian postrzeganych przez pacjentów w zakresie poprawy zdrowia oraz parametrów dotyczących jakości życia w porównaniu do terapii alternatywnej, kryterium uwzględnia również poprawę wyгоды pacjentów i rozważania dotyczące autonomii i godności pacjentów. (Uwaga: tekst zapisany pochyłą czcionką nieuwzględniony w wybranych definicjach, w zależności od wersji modelu EVIDEM lub szczegółowości zapisu).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
Rodzaj korzyści profilaktycznej	Zmniejszenie ryzyka choroby spowodowane przez proponowaną interwencję na poziomie populacji (np. zapobieganie, zmniejszenie ryzyka przeniesienia choroby, zmniejszenie rozpowszechnienia czynników ryzyka). Perspektywa zdrowia publicznego. (Uwaga: tekst zapisany pochyłą czcionką nieuwzględniony w wybranych definicjach, w zależności od wersji modelu EVIDEM lub szczegółowości zapisu).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]	
Rodzaj korzyści klinicznej	Charakter korzyści klinicznej uzyskanej dzięki proponowanej interwencji na poziomie pacjenta (np. uwolnienie od objawów, wydłużenie życia, wyleczenie).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]	

	KRYTERIUM	DEFINICJA	BADANIA / MODEL MCDA
BEZPIECZEŃSTWO	Porównawcze bezpieczeństwo / tolerancja	Możliwość proponowanej interwencji do zmniejszenia szkodliwych lub niepożądanych efektów zdrowotnych w porównaniu z interwencją alternatywną.	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
	Korzyści ze stosowania terapii (bezpieczeństwo i zdarzenia niepożądane)	Wpływ terapii na zdrowie pacjenta lub jego komfort jako skutek redukcji zdarzeń niepożądanych (profil bezpieczeństwa).	Kolasa 2016 [19]
	Bezpieczeństwo kliniczne leczenia	Nasilenie i częstość działań niepożądanych.	Sussex 2013 [36]
		Częstość zdarzeń niepożądanych (zakres: 0,01% lub rzadziej – 10% lub częściej). Nasilenie zdarzeń niepożądanych (zakres: prowadzące do zgonu – łagodne zdarzenia niezaprzeczające codziennego życia pacjenta).	Fedayeva 2016 [47]
Aspekty ekonomiczne			
	Porównawcze konsekwencje kosztowe – koszty interwencji	Koszt netto finansowania/zakupu (dla pacjenta) lub zapewnienia (dla płatnika lub szpitala) interwencji (z wyłączeniem innych wydatków). Różnica pomiędzy oczekiwanymi wydatkami na proponowaną interwencję i potencjalnymi oszczędnościami, które mogą wynikać z wybrania proponowanej interwencji. Kryterium ograniczone do kosztów interwencji (np. koszt nabycia, koszty administracyjne). (Uwaga: tekst zapisany pochyłą czcionką wskazuje 2 wersje definicji w zależności od wersji modelu EVIDEM lub szczegółowości zapisu).	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
	Porównawcze konsekwencje kosztowe – inne koszty medyczne	Wpływ proponowanej interwencji na pozostałe koszty medyczne (z wyłączeniem kosztów interwencji), tj. koszty hospitalizacji, konsultacji specjalistycznych, koszty działań niepożądanych, długoterminowej opieki zdrowotnej itp.	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]); EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
	Porównawcze konsekwencje kosztowe – inne koszty	Wpływ proponowanej interwencji na inne medyczne i niemedyczne koszty (z wyłączeniem kosztów interwencji), np. koszty hospitalizacji, opieki specjalistycznej, działań niepożądanych, opieki długoterminowej, koszty niepełnosprawności, utraty produktywności, opiekuna itp.	EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44])
	Inne koszty medyczne i ograniczenia	Wpływ proponowanej interwencji na koszty medyczne i ograniczenia. Uwzględnia koszty związane z: liczbą hospitalizacji i czasu jej trwania, konsultacjami lekarskimi, monitorowaniem, działaniami niepożądanymi itp. (z wykluczeniem kosztów nabycia leku).	EVIDEM (Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45])
	Porównawcze konsekwencje kosztowe – inne koszty niemedyczne	Wpływ proponowanej interwencji na niemedyczne koszty (z wyłączeniem kosztów interwencji), np. koszty niepełnosprawności, opieki socjalnej, utraty produktywności, czasu opiekuna itp..	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]); EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]

KRYTERIUM	DEFINICJA	BADANIA / MODEL MCDA
Inne koszty niemedyce i ograniczenia	Wpływ interwencji na pacjenta i opiekuna w odniesieniu do utraty produktywności, nieobecności w pracy, czasu z dala od rodziny, kosztów niepełnosprawności, opieki społecznej, czasu opiekuna itp., jak również finansowy wpływ na pacjenta i opiekuna (tj. transport).	EVIDEM (Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45])
Efektywność kosztowa	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów	Kolasa 2016 [19]
Wpływu na budżet	Wpływ na budżet płatnika publicznego. Wpływ na budżet opiera się na oczekiwanej liczbie pacjentów w populacji docelowej i zależy liniowo od rozpowszechnienia choroby.	Kolasa 2016 [19]
Jakość dowodów naukowych		
Jakość dowodów naukowych	Zakres, w jakim dowody dla proponowanej interwencji są istotne dla organu decyzyjnego (w odniesieniu do populacji, stadium choroby, komparatora, punktów końcowych) i ważne w odniesieniu do standardów naukowych (tj. metodologia badań) oraz wniosków (zgodność uzyskanych wyników w poszczególnych badaniach). Kryterium uwzględnia rozważania o niepewności (np. rozbieżne wyniki badań, ograniczona liczba badań / pacjentów). Zgodne i kompletne raportowanie dowodów jest warunkiem wstępnym do oceny.	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]
Poziom niepewności dotyczący skuteczności	Kryterium obejmujące informację, czy badania dla proponowanej interwencji były randomizowane, czy porównano się z aktywnym komparatorem lub przynajmniej ze standardową opieką (czy placebo), dotyczącą wielkości badanej populacji i istotności statystycznej uzyskanych efektów leczenia.	Hughes-Wilson 2012 [40]
Dostępność i jakość dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej	Wiarygodność i siła dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej.	Kolasa 2016 [19]
Innowacyjność / proces produkcji		
Złożoność produkcji	Wymagania dotyczące procesu produkcyjnego.	Kolasa 2016 [19]
Innowacyjność leczenia	Postęp naukowy dotyczący nowej interwencji wraz z wkładem w uzyskiwane wyniki pacjenta.	Kolasa 2016 [19], Sussex 2013 [36]
Inne		
Konsensus ekspertów / wytyczne praktyki klinicznej	Zbieżne rekomendacje dotyczące proponowanej interwencji (lub podobnych terapii alternatywnych) w konsensusie ekspertów wyrażającym praktykę zgodną z aktualnym stanem wiedzy w postępowaniu w docelowym problemie zdrowotnym, wytyczne są zwykle tworzone w oparciu o przejrzysty proces, w celu poprawy praktyki klinicznej.	EVIDEM v 3.1 (Zozaya 2018 [46]); EVIDEM v 3.0 (Garau 2018 [38], Gilabert-Perramon 2017 [37], Alvarez 2019a [56], Alvarez 2019b [61], Baran-Kooiker 2019 [21]), EVIDEM v 2.4 (Wagner 2017 [44]), EVIDEM 4.0 (Badia 2019 [58], Guarga 2019 [59], Jimenez 2018 [60]), Wagner 2018a [43], Wagner 2018b [45]; Roldan 2018 [55], Mirco 2018 [60]

12.8.1. ANALIZY OPARTE NA MODELU EVIDEM

W 12 pracach [21, 37–39, 43–46, 55, 58, 59, 70] przedstawione zostały szczegółowe wartości wyników badań preferencji uzyskanych w oparciu o model EVIDEM. W analizach tych uwzględniano kilkanaście kryteriów oceny leku, które tylko częściowo są zbieżne z kryteriami w opracowanym modelu własnym. W celu przeprowadzenia porównania wag przypisywanych poszczególnym kryteriom w porównywanych modelach przyporządkowano do siebie kryteria, które wydają się najbardziej zbieżne (Tabela 21), jednak przyporządkowanie to z pewnością

nie wyczerpuje faktycznych zależności pomiędzy kategoriami obu modeli.

W odnalezionych pracach modele analizy wielokryterialnej obejmowały poza wybranymi 5 kryteriami również następujące kryteria:

- » rodzaj efektu terapeutycznego (*Type of therapeutic benefit*) – kryterium wydaje się częściowo pokrywać z kryterium skuteczności z modelu EVIDEM i kryterium efektu terapeutycznego oraz kryterium wpływu na funkcjonowanie rodziny z proponowanego modelu;
- » ocena zdrowia w postrzeganiu pacjenta/punkty końcowe raportowane przez pa-

TABELA 21. PRZYPORZĄDKOWANIE KRYTERIÓW W PROPONOWANYM MODELU MCDA I W ANALIZACH OPARTYCH O MODEL EVIDEM

KRYTERIUM – MODEL WŁASNY	WAGAA	KRYTERIUM MODELU EVIDEM	ŚREDNIA WAGA (ZAKRES WAG W ANALIZACH)
1. Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (wydłużenie życia lub poprawa jakości)	38,0%	Skuteczność w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (<i>Comparative effectiveness</i>)	10,2% (4,8–19%)
2. Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania (nieobejmującego nowej terapii)	8,3%	Ciężkość stanu zdrowia (<i>Disease severity</i>)	10,4% (4,0–15,2%)
3. Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia)	13,7%	Bezpieczeństwo/tolerancja w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (<i>Comparative safety/tolerability</i>)	7,6% (4,0–15,5%)
6. Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie (tj. bez nowej terapii)	5,8%	Niezaspokojone potrzeby (<i>Unmet needs</i>)	8,6% (4,0–14,0%)
7. Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta	13,3%	Koszty interwencji w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (<i>Comparative cost consequences – cost of intervention</i>) Lub Łącznie domena: Wyniki ekonomiczne w porównaniu do komparatora	7,9% (5–13,3%) 17,0% (11,0%–30,0%)
Suma „wspólnych” kategorii	79,1%	-	-
4. Populacja objęta leczeniem	2,6%	-	-
5. Wpływ stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów	18,3%	-	-

a) W przypadku kryteriów stopniowalnych – waga dla najwyższego poziomu realizacji.

cjenta (*Comparative patient-perceived health / PRO*) – podobnie jak w poprzednim punkcie, kryterium to wydaje się częściowo pokrywać z kryterium skuteczności z modelu EVIDEM i kryterium efektu terapeutycznego oraz kryterium wpływu na funkcjonowanie rodziny z proponowanego modelu;

- » rodzaj efektu profilaktycznego (*Type of preventive benefit*) – kryterium wydaje się częściowo pokrywać z kryterium skuteczności w modelu EVIDEM;
- » jakość dowodów naukowych (*Quality of evidence*);
- » miejsce w wytycznych (*Guidelines*) – z punktu widzenia reguł tworzenia wytycznych kryterium wydaje się być zależne od innych kryteriów modelu EVIDEM, w szczególności skuteczności, bezpieczeństwa/tolerancji i jakości dowodów naukowych;
- » liczebność populacji (*Size of affected population*);
- » dodatkowe koszty medyczne (poza kosztami interwencji) w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (*Comparative cost consequences – other medical costs*) – kryterium może być rozumiane jako *implicite* zawarte w kryterium kosztu inkrementalnego w proponowanym modelu;
- » dodatkowe koszty niemedyczne w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (*Comparative cost consequences – non-medical costs*) – podobnie jak w poprzednim przypadku, kryterium może być rozumiane jako *implicite* zawarte w kryterium kosztu inkrementalnego w proponowanym modelu;
- » miejsce w systemie świadczeń (*System capacity/appropriate use*) – kryterium uwzględnione tylko w 2 z odnalezionych analiz.

Zestawienie wyników szczegółowych poszczególnych analiz opartych o model EVIDEM zamieszczone zostało w Tabeli 22.

Wagi dla przyporządkowanych sobie kryteriów proponowanego modelu i uzyskane w badaniach opartych o model EVIDEM, dla potencjalnie zbliżonych kryteriów, zauważalnie różnią się między sobą.

Szczególnie wydatna jest różnica w zakresie kryterium efektu terapeutycznego (model własny) i skuteczności (EVIDEM) – w proponowanym modelu maksymalna waga tego kryterium to 38,0%, podczas gdy w pozostałych opracowaniach kryterium skuteczność – choć plasowało się wysoko w porównaniu do pozostałych kryteriów – uzyskiwało wagi w zakresie 4,8–19,1% (średnia 10,2%). Przyczyn tej rozbieżności można upatrywać w kilku różnych czynnikach.

Po pierwsze – liczba kryteriów w proponowanym modelu MCDA jest 2 razy niższa niż liczba kryteriów w opracowaniach opartych o model EVIDEM (12–14 kryteriów).

Ponadto, zauważyć należy, że wagi przyporządkowane w ramach tej porównawczej analizy do stopniowalnych kryteriów proponowanego modelu MCDA, to wagi odpowiadające najkorzystniejszemu poziomowi realizacji danego kryterium. W przypadku efektu terapeutycznego najwyższy poziom realizacji to aż 15 lat życia w pełnym zdrowiu, co jest wynikiem, który może charakteryzować tylko nieliczne, najbardziej skuteczne interwencje. W odnalezionym przeglądzie analiz efektywności klinicznej opublikowanych w roku 2010 – Wisløff – 2014 [132] – wśród 370 zidentyfikowanych opracowań, mediana inkrementalnego wyniku QALY wyniosła 0,06. Choć przegląd ten nie dotyczył analiz dla leków sierocych i korzyści w tej grupie leków mogą być większe, to nadal należy oczekiwać, że przeciętnie uzyskiwane przez

TABELA 22. ZESTAWIENIE WAG DLA KRYTERIÓW W MODELU WŁASNYM I W PRZYPORZĄDKOWANYCH KRYTERIACH OPARTYCH O MODEL EVIDEM W ODNALEZIONYCH OPRACOWANIACH

KRYTERIUM MODELU EVIDEM	GARAU 2018 [38]	GILBERT- PERRAMON 2017 ^a [37]	GOETGHEBEUR 2017 [39] (8)		WAGNER 2017 [44]		WAGNER 2018 (2 BADANIA) ^a [43, 45]		ZOZAYA 2018 [46]		BADIA 2019 (98) [58]		BARAN-KOOIKER 2019 ^a [21]							GUARGA 2019 (BD, <18 ^d [59]		POVEDA 2019 (BD) ^d [70]		ROLDAN 2018 (BD) ^a [55]		ŚREDNIA ARYTMETYCZNA ^b		PRZYPORZĄDKOWANE KRYTERIUM ORYGINALNEGO MODELU	
			LEKARZE (5)	PŁATNIK (5)	PACJENCI (9)	SKALA 5-PUNKT. (15)	HPA (15)	FRANCJA (8)	WŁOCHY (8)	HISZPANIA (8)	USA (11)	HISZPANIA (11)	8,6%	8,9%	9,0%	13,5%	12,1%	4,0%	9,7%	10,2%	10,7%	12,4%	10,2%	15,2%	10,4%	8,3%	Rokowanie – 8,3%		
Ciężkość stanu zdrowia	15%	8%	11%	10%	15%	8%	10,3%	9,8%	8,9%	13%	12%	8,6%	8,9%	9,0%	13,5%	12,1%	4,0%	9,7%	10,2%	10,7%	12,4%	10,2%	15,2%	10,4%					
	10%	5%	7%	3%	2%	6%	9%	8%	6%	2%	1%	6,4%	6,5%	5,4%	2,8%	10,9%	4,2%	9,4%	9,4%	9,4%	-	-	-	6,1%					
Liczebność populacji																													
Niezaspokojone potrzeby	8%	11%	7%	10%	13%	10%	8,8%	7,5%	9,6%	6%	7%	7,4%	8,1%	6,8%	14,0%	8,9%	4,0%	9,9%	7,7%	9,1%	12,4%	11,2%	12,8%	8,6%				Dostępność leczenia – 5,8%	
Wyniki kliniczne w porównaniu do komparatora																													
Skuteczność	12%	9%	11%	10%	10%	10%	10,1%	10,3%	10,9%	19%	13%	9,0%	8,9%	6,8%	13,4%	8,7%	7,1%	11,7%	7,3%	4,8%	12,1%	10,2%	15,2%	10,2%				Efekt terapeutyczny – 38,0%	
Bezpieczeństwo / tolerancja	10%	7%	8%	9%	8%	7%	9,5%	8,1%	9,1%	11%	8%	8,4%	8,5%	6,7%	7,7%	5,8%	5,8%	6,3%	6,2%	4,0%	11,6%	9,8%	15,5%	7,6%				Bezpieczeństwo – 13,7%	
Ocena zdrowia w postrzeganiu pacjenta/PRO	8%	6%	10%	8%	6%	7%	7%	7%	9%	5%	9%	7,6%	6,7%	6,4%	8,4%	6,0%	6,6%	5,4%	4,8%	3,1%	9,8%	9,8%	10,0%	6,8%					
Rodzaj efektu zdrowotnego interwencji																													
Rodzaj efektu terapeutycznego	8%	9%	11%	9%	10%	7%	9%	9%	10%	11%	16%	8,0%	8,3%	14,2%	6,2%	9,5%	15,9%	10,7%	13,7%	6,2%	9,8%	10,7%	-	10,1%					
Rodzaj efektu profilaktycznego	4%	8%	10%	7%	7%	4%	7%	9%	7%	5%	4%	6,1%	7,7%	9,9%	5,8%	7,7%	12,5%	7,8%	13,3%	5,9%	-	-	-	7,5%					

KRYTERIUM MODELU EVIDEM	GARAU 2018 [38]		GILBERT- PERRAMON 2017 ^b [37]		GOETGHEBEUR 2017 [39] (8)		WAGNER 2017 [44]		WAGNER 2018 (2 BADANIA) ^a [43, 45]		ZOZAYA 2018 [46]		BADIA 2019 (98) [58]		BARAN-KOOIKER 2019 ^c [21]							POVEDA 2019 (BD) ^d [70]		ROLDAN 2018 (BD) ^a [55]		ŚREDNIA ARYTMETYCZNA ^a		PRZYPORZĄDKOWANE KRYTERIUM ORYGINALNEGO MODELU					
	LEKARZE (5)	PŁATNIK (5)	PACJENCI (9)	SKALA 5-PUNKT. (15)	HPA (15)	FRANCJA (8)	WŁOCHY (8)	HISZPANIA (8)	USA (11)	HISZPANIA (11)					KAZACHSTAN (37)	HOLANDIA (16)	RUMUNIA (22)	UKRAINA (10)	ROSJA (16)	POLSKA (20)	TURCJA (20)												
Wyniki ekonomiczne w porównaniu do komparatora																																	
Koszty interwencji	6%	11%	5%	8%	7%	11%	9,2%	7,2%	5%	6%	8,4%	8,1%	6,9%	6,7%	5,1%	3,6%	10,0%	4,7%	9,8%	6,8%	6,8%	13,3%	9,5%	10,2%	11,4%	7,9%	Średni koszt (inkrementalny) - 13,3%						
Pozostałe koszty medyczne	4%	5%	4%	6%	3%	7%	5%	6%	4%	4%	6,8%	6,9%	4,6%	3,5%	3,6%	10,0%	4,7%	4,2%	5,5%	5,2%	6,3%	8,7%	9,8%	7,6%	5,3%								
Koszty niemedyczne	3%	4%	2%	5%	3%	4%	0% ^c	0% ^c	3%	2%	6,8%	6,0%	3,9%	3,9%	3,9%	9,5%	9,5%	4,2%	5,5%	6,3%	6,3%	-	8,8%	-	3,8%								
Wiedza o interwencji																																	
Jakość dowodów naukowych	8%	10%	6%	8%	10%	13%	8%	10%	10,6%	12%	9,4%	8,5%	12,2%	8,7%	10,4%	5,3%	7,6%	8,9%	13,2%	7,4%	9,3%	12,4%	9,5%										
Miejsce w wytycznych	5%	7%	8%	7%	6%	6%	7%	8%	6%	6%	7,0%	6,5%	7,3%	5,3%	7,4%	4,7%	2,7%	5,4%	7,8%	6,3%	-	-	6,2%										
Pozostałe																																	
Priorytety populacji	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14,6%	6,3%	10,3%	10,4%	8,8%	9,2%	10,2%	-	-	-	-	nd									
Możliwość wdrożenia w ramach systemu opieki	-	-	-	-	-	-	-	-	6%	14%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd								

a) Wagi w tym momencie znormalizowano po usunięciu odpowiedzi w kategorii „możliwość wdrożenia w ramach systemu opieki” i „priorytety populacji”, każdej z tych kategorii przypisano wagi tylko w wybranych pracach, wartości zapisane kursywą to wartości znormalizowane, wykorzystane do obliczenia średniej, dla kryteriów „możliwość wdrożenia w ramach systemu opieki” i „priorytety populacji” podano wartości oryginalne. W szczególności w wagach przypisanych przez osoby reprezentujące Hiszpanię, oryginalnie najwyższe identyczne wagi (=14%) przypisano kryteriom „miejsce w systemie świadczeń” i „rodzaj efektu terapeutycznego”

b) W obliczeniach średniej uwzględniono tylko 1 ranking preferencji z badania Gilbert-Perammon 2017 (HPA), ponieważ oba zestawienie rankingi przeprowadzane były w oparciu o preferencje tej samej grupy respondentów

c) Kryterium nie było oceniane, ze względu na techniczne przypisanie wartości 0

d) Wagi z tego modelu nie zostały uwzględnione w średniej, ponieważ od pozostałych prac różni się wyrażenie mniejszą liczbą kryteriów

poszczególne interwencje wyniki nie będą sięgały pułapu 15 QALY.

Inaczej niż w proponowanym modelu, kryterium skuteczności w modelu EVIDEM nie jest dookreślone w sposób ilościowy i wydaje się prawdopodobne, że osoby oceniające ważność tego kryterium brały raczej pod uwagę wpływ interwencji o skali niższej niż wskazany poziom 15 QALY (ankietowani w odnalezionych opracowaniach rekrutowali się głównie z grup pacjentów, lekarzy, specjalistów oceny technologii medycznych i decydentów, a więc osób, które powinny względnie poprawnie oceniać prawdopodobieństwo uzyskania tak korzystnego wyniku w praktyce klinicznej). W rozważanym kontekście zauważyć ponadto można, że 1 rok w pełnym zdrowiu ma w proponowanym modelu wagę 15,0%.

Należy zwrócić ponadto uwagę, że kwestia skuteczności leczenia jest w modelu EVIDEM ujęta w znacznym stopniu również w kryteriach innych niż sama skuteczność, tj. w kryteriach: rodzaj efektu terapeutycznego i profilaktycznego, ocena zdrowia w postrzeganiu pacjenta/punkty końcowe raportowane przez pacjenta. Co więcej, na kryterium ma również wpływ jego miejsce w wytycznych. Tym samym, łączna realna waga tego kryterium może być wyższa niż wartość przypisana do niego *explicite*.

Analogiczna, choć mniejsza, rozbieżność charakteryzuje kwestię oceny bezpieczeństwa terapii – w proponowanym modelu waga tego elementu została określona na 13,7%, a więc na więcej niż we wszystkich (poza jednym) opracowaniach opartych na modelu EVIDEM (średnia 7,6%, zakres 4,0–15,5%). Podobnie jak w przypadku poprzednim, różnica może wynikać z liczby kryteriów uwzględnionych w modelu i ze sposobu zdefiniowania kryterium

– w przypadku proponowanego modelu wysoka waga przyporządkowana została do redukcji ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej), podczas gdy kryterium bezpieczeństwa / tolerancji leczenia w modelu EVIDEM nie zostało w ten sposób dookreślone i obejmuje również kwestię mniej obciążających zdarzeń niepożądanych. Ponadto zauważyć należy, że dla tego kryterium możliwe jest uzyskanie wyniku lepszy/neutralny/gorszy niż obecny standard postępowania (w przypadku kryterium „efekt terapeutyczny” nie uwzględniono oceny interwencji mniej skutecznych niż obecne leczenie). Poziom „neutralny” = brak zmian w częstości ciężkich działań niepożądanych oceniony został na 8,4%, a zatem względny efekt pozytywny/negatywny w zakresie bezpieczeństwa to odpowiednio +5,3 i -8,4 punktów procentowych.

Wynik porównania jest niejednoznaczny w przypadku inkrementalnego kosztu – waga przypisana przez uczestników przeprowadzonego badania (13,3%) jest większa niż każda z wag przypisana do kryterium kosztu interwencji w opracowaniach opartych o model EVIDEM (średnia 7,9%, zakres 5,0–13,3%), jednocześnie jest jednak niższa niż suma wag przypisanych łącznie do wszystkich kategorii kosztowych w modelu EVIDEM (średnia 17,0%, zakres 11–30%, suma wag dla inkrementalnych kosztów interwencji, pozostałe koszty medyczne i niemedyczne).

Kolejna istotna różnica pomiędzy proponowanym modelem a opracowaniami opartymi o model EVIDEM dotyczy wagi kryterium dostępności leczenia. Uzyskany w badaniu wynik preferencji 5,8% jest niższy od niemal wszystkich wyników uzyskanych w oparciu o model EVIDEM (pomimo tego, że w modelach tych jest więcej kryteriów podlegają-

cych ocenie). Średnia wartość dla kryterium „niezaspokojone potrzeby” w opracowaniach opartych na modelu EVIDEM wyniosła 8,6% (zakres 4,0–14,0%).

Trudno jednoznacznie ocenić wskazaną różnicę deklarowanych preferencji. W pewnym stopniu stosunkowo niewielka waga przypisywana tej kategorii w proponowanym modelu może wynikać z tego, że blisko 40% maksymalnej oceny całkowitej przypisane zostało do kryterium efektu terapeutycznego (maksymalny efekt), tym samym, pula punktów procentowych dla pozostałych kryteriów jest istotnie zmniejszona.

W proponowanym modelu i w modelu EVIDEM podobnie – w wymiarze przyznanej wagi – oceniano rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania – waga w proponowanym modelu to 8,3%, średnia z wag w opracowaniach opartych o EVIDEM to 10,4%. Jednocześnie jednak należy zwrócić uwagę, że uzyskana średnia z opracowań opartych o model EVIDEM to najwyższa ze wszystkich średnich wag dla rozważanych kryterium, podczas gdy w proponowanym modelu kryterium to znajduje się na 4. miejscu w rankingu preferencji.

12.8.2. OPRACOWANIA OPARTE NA WŁASNYCH MODELACH

W 9 pracach przedstawione zostały szczegółowe wartości wyników badań preferencji uzyskanych w oparciu o modele inne niż model EVIDEM [20, 27, 36, 47, 48, 51, 52, 54, 66]. W analizach tych uwzględniano od 5 do 15 kryteriów oceny interwencji, w bardzo różnym stopniu zbieżnych z kryteriami w opracowanym modelu własnym. Ze względu na znaczną heterogeniczność poszczególnych modeli w raporcie odstąpiono od prób systematycznego porównania uzyskanych wyników.

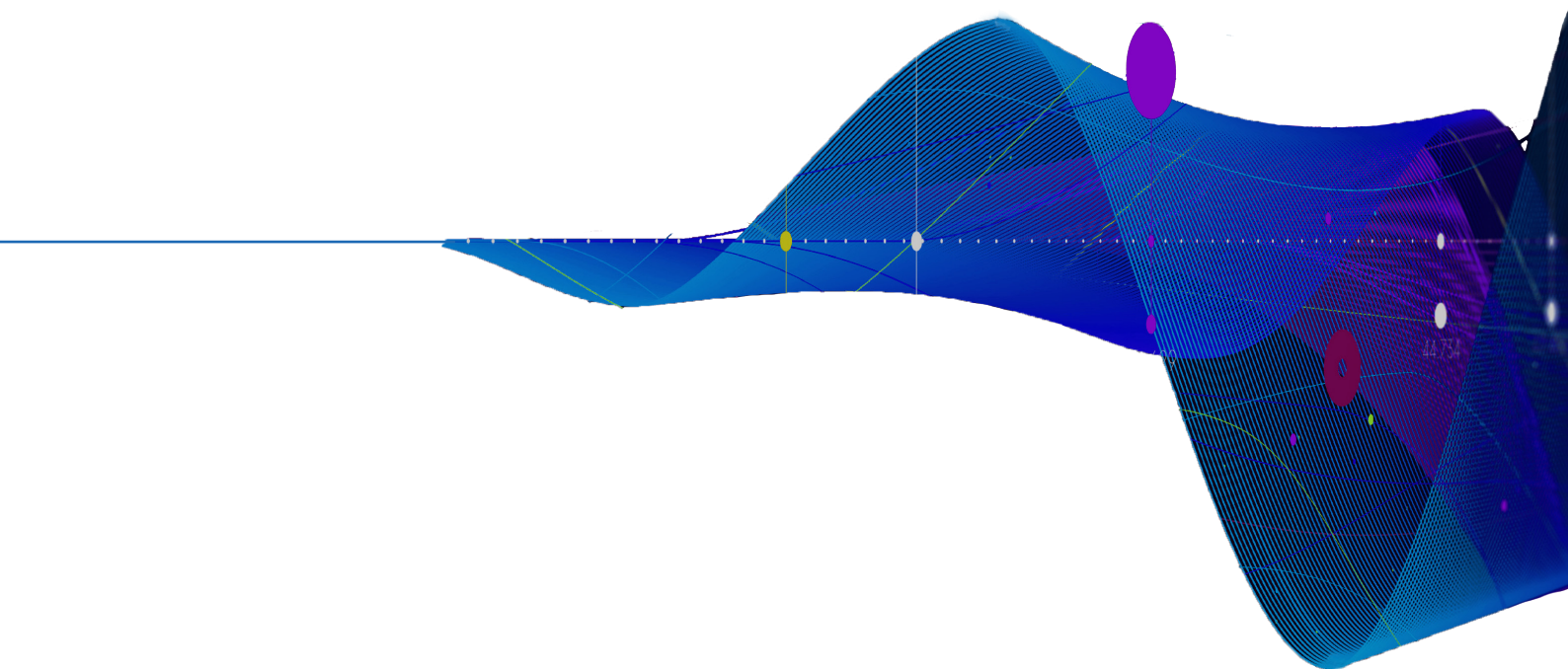
12.8.3. PORÓWNANIE METOD PRZYZNAWANIA WAG

Jako uzupełnienie przeprowadzonego porównania wyników uzyskanych w przeprowadzonym badaniu do modelu MCDA i w odnalezionych opracowaniach, w Tabeli 23 przedstawiono charakterystykę badanych grup i metod przypisywania wag w opisanych powyżej pracach.

TABELA 23. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI I METODY PRZYPISANIA WAG – BADANIA RAPORTUJĄCE WYNIKI OCENY PREFERENCJI

OPRACOWANIE	BADANA GRUPA	LICZBA UCZESTNIKÓW	METODA PRZYZNAWANIA WAG
Badia 2019	Specjaliści sektora ochrony zdrowia (Hiszpania)	98	Skala 5-punktowa
Baran-Kooiker 2019	Kazachstan	37	HPA
	Holandia	16	
	Rumunia	22	
	Ukraina	10	
	Rosja	16	
	Polska	20	
	Turcja	20	

OPRACOWANIE	BADANA GRUPA	LICZBA UCZESTNIKÓW	METODA PRZYZNAWANIA WAG
Fedayeva 2016		25	Skala 10-punktowa „Swing weighting” – przyporządkowanie wag względnych w relacji do najważniejszego kryterium
Garau 2018	Pacjenci – przedstawiciele grup związanych z chłoniakami (Włochy)	9	HPA
	Lekarze specjaliści z zakresu chłoniaków (Włochy)	5	
	Decydenci (na poziomie szpitalu, regionu lub państwa (Włochy)	5	
Gilbert-Perramon 2017	Członkowie programu opiniującego terapie stosowane w chorobach rzadkich (Hiszpania)	15	Skala 5 punktowa
		15	HPA
Goetghebour 2010	Specjaliści powiązani z doświadczeniem w zakresie zespołu Turnera/decydenci	9	Skala 5 punktowa
Goethebeur 2017	Reprezentanci agencji oceny technologii medycznych z 8 państw	8	HPA
Guarga 2019	Przedstawiciele komitetu CatSALUt (lekarze, menadżerowie ochrony zdrowia, farmaceuci, pacjent) (Portugalia)	? <18a	Skala 5-punktowa
López-Bastida 2019	Pacjenci z mukowiscydozą lub hemofilią (Włochy)	46	DCE
Piniashko 2017a	Osoby z doświadczeniem medycznym (Ukraina)	20	HPA – indywidualnie i w grupach
	Farmaceuci (Ukraina)	36	
	Osoby z doświadczeniem medycznym (Węgry)	11	HPA i AHP
Piniashko 2017b	Decydenci z poziomu krajowego (Ukraina)	24	HPA
Poveda 2019	Eksperti (Hiszpania)	bd	Skala 5-punktowa
Wagner 2017	Reprezentanci pacjentów/decydentów/ specjalistów oceny technologii medycznych, głównie identyfikowanych ze względu na znajomość specyfiki raka tarczycy	Francja 8	Skala 5-punktowa
		Włochy 8	
		Hiszpania 8	
Wagner 2018	Pacjenci i lekarze, obszar: nowotwory endokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (USA)	11	HPA
Wagner 2018	Pacjenci i lekarze, obszar: nowotwory endokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (Hiszpania)	11	HPA
Zozaya 2018	Pacjenci i lekarze, dermatologia (Hiszpania)	10	Skala 5-punktowa
Kolasa 2018	Badanie oparte zostało o rekomendacje AOTMiT (punktowane było wzmiankowanie kryterium w rekomendacji)	-	SLAM, HPA
Roldan 2018	Przedstawiciele szpitali (farmaceuci, lekarze, dyrektor medyczny)	bd	Skala 5-punktowa
Iskrov 2016	Lekarze specjaliści, kierujący klinikami uniwersyteckimi (41), pacjenci (przewodniczący organizacji pacjenckich z zakresu chorób rzadkich) (31), autorytety medyczne – decydenci (32), przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego (39)	143	HPA
Sussex 2013	Eksperti kliniczni i ekonomiki zdrowia, przedstawiciele grup pacjentów z zakresu chorób rzadkich	17	HPA – uzgadniane w podgrupach (eksperti/ pacjenci)
Model własny	Zespół ds. chorób rzadkich	16	PAPRIKA



13

Szczegółowe wyniki badania preferencji

W Tabeli 24 przedstawiono wagi reprezentujące preferencje poszczególnych respondentów biorących udział w badaniu. Respondentów uszeregowano względem ważności przypisywanej pierwszemu kryterium (tj. skuteczności, jako najważniejszemu kryterium wg średniej). Na potrzeby tabeli uproszczono brzmienie atrybutów i poziomów.

13.1. Ważność kryteriów w ocenie (*implicite*) respondentów

Jak zilustrowano na wykresie poniżej, trzy czwarte respondentów uznała skuteczność leczenia (mierzoną efektem terapeutycznym) za najważniejsze kryterium (dla wykorzystanego w badaniu zestawu atrybutów i wartości poziomów). Co piąty respondent uznał wpływ leczenia na funkcjonowanie rodziny/opiekunów jako najważniejsze kryterium, zaś bez mała co trzeci – jako drugie najważniejsze (czyli ponad połowa respondentów uznała wpływ na funkcjonowanie rodziny za jedno z dwóch najważniejszych kryteriów).

Z kolei za najmniej ważne kryterium (spośród rozważanych) nieco ponad połowa respondentów uznała docelową populację objętą leczeniem (tj. preferowanie leczenia populacji pediatrycznej), zaś trzy czwarte respondentów uznała to kryterium za jedno z dwóch najmniej ważnych. Natomiast w przypadku niektórych respondentów aspekt ten został uznany za mieszczący się w połowie stawki ważności (tj. jako czwarty najważniejszy). Z kolei w przypadku ponad połowy respondentów jednym z dwóch najmniej istotnych kryteriów okazała się dostępność ukierunkowanego leczenia (choć dla dwóch respondentów kryterium to było drugie najważniejszym).

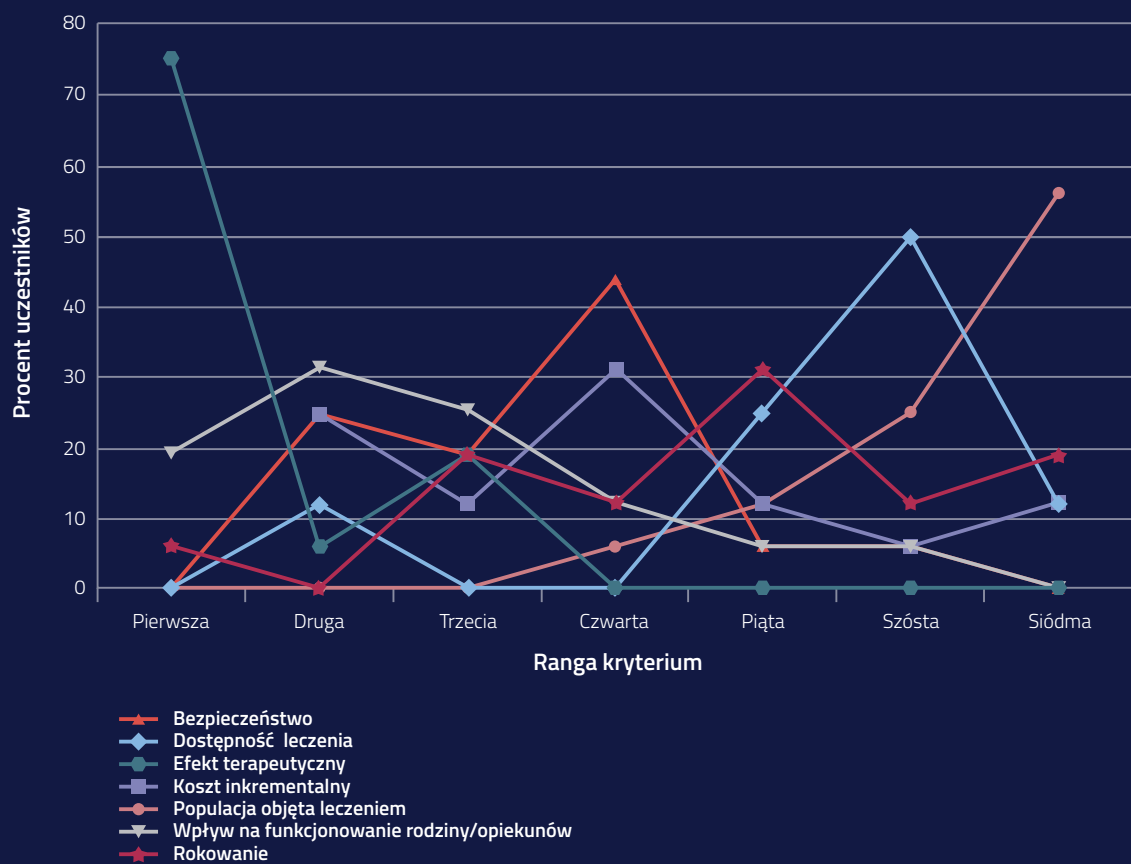
Powyższe wyniki wskazują na trzy istotne kwestie. Po pierwsze, respondenci różnią się preferencjami, co oznacza, że dobór grupy do przeprowadzenia badania jest niezwykle istotny. Przyjęte w niniejszym projekcie podejście polegające na określeniu preferencji dobrze zdefiniowanej i niewielkiej grupy osób mających doświadczenie w obszarze badania wydaje się redukować wpływ heterogeniczności na końcowe wyniki. Co oczywiste, struktura populacji objętej badaniem (tj. udział podgrup o różniących się preferencjach) wpływa na uśrednione wyniki. Dlatego komfortowe jest w bieżącym projekcie, że struktura ta nie została arbitralnie przyjęta w ramach projektu (przy czym przyjęcie np. udziałów równych także byłoby arbitralne), lecz została przyjęta za decyzją Ministra Zdrowia o składzie Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich.

Po drugie, mimo różnic między respondentami daje się zauważyć silne wzorce preferencji. Niektóre kryteria są niemal powszechnie wskazywane jako bardzo ważne (np. efekt terapeutyczny przez wszystkich respondentów został *implicite* wskazany jako jedno z trzech najważniejszych kryteriów). Oznacza to dostrzeganie przez respondentów różnic w ważności atrybutów i podkreśla potrzebę przypisania wag poszczególnym kryteriom w sposób najlepiej reprezentujący preferencje.

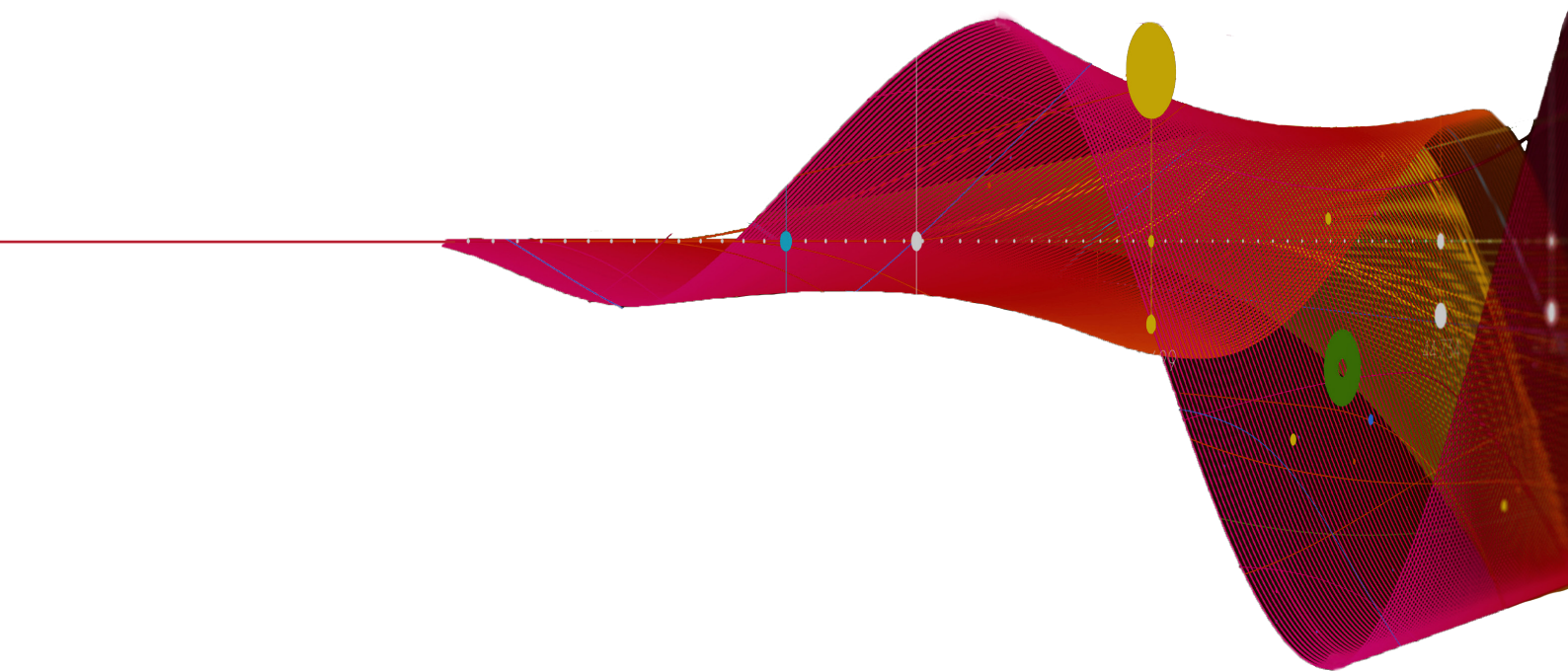
Po trzecie, wszystkie wykorzystane w badaniu kryteria zostały uznane przez respondentów jako grupę za choć częściowo ważne (tj. żadne kryterium nie zostało powszechnie uznane za najmniej ważne), co przemawia na korzyść uznania zestawu atrybutów za poprawny (choć oczywiście nie ma możliwości określenia, jak potraktowane byłyby kryteria pominiete w badaniu).

TABELA 24. WYNIKI SZCZEGÓŁOWE BADANIA PREFERENCJI CHARAKTERYSTYKA PREFERENCJI POSZCZEGÓLNYCH ANKIETOWANYCH

KRYTERIUM	POZIOM	RESP. 1	RESP. 2	RESP. 3	RESP. 4	RESP. 5	RESP. 6	RESP. 7	RESP. 8	RESP. 9	RESP. 10	RESP. 11	RESP. 12	RESP. 13	RESP. 14	RESP. 15	RESP. 16
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (wydłużenie życia lub poprawa jakości)	brak	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	1 rok	8,9%	9,3%	9,3%	8,4%	14,3%	19,3%	22,9%	21,0%	16,3%	17,2%	16,1%	12,5%	19,6%	21,2%	7,8%	16,2%
	5 lat	12,9%	13,8%	12,8%	9,3%	25,2%	26,2%	23,5%	35,5%	32,7%	32,7%	32,4%	33,9%	33,3%	30,6%	25,6%	32,5%
	10 lat	20,0%	18,3%	18,5%	17,7%	28,0%	33,1%	30,1%	36,9%	35,6%	33,7%	36,4%	42,0%	39,9%	33,3%	38,8%	48,7%
	15 lat	22,3%	22,8%	25,3%	26,2%	32,9%	35,2%	36,3%	37,4%	38,0%	40,4%	42,7%	43,7%	44,6%	51,4%	51,9%	57,4%
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania (nieobejmującego nowej terapii)	30 lat	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	20 lat	1,9%	0,8%	12,3%	26,6%	2,8%	1,4%	6,0%	2,8%	2,6%	0,3%	3,4%	2,2%	0,6%	0,5%	0,8%	0,4%
	10 lat	3,5%	4,0%	18,5%	27,7%	5,6%	6,9%	7,4%	3,7%	2,8%	1,3%	3,6%	5,9%	1,2%	5,4%	1,6%	0,8%
Bezpieczeństwo nowej terapii (w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia) – tj. zmiana częstości zdarzeń niepożądanych	1 rok	3,8%	4,2%	18,8%	28,8%	6,3%	7,6%	7,6%	5,1%	12,6%	2,7%	6,5%	13,3%	1,8%	9,7%	2,3%	1,1%
	wzrost	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	bez zmian	20,2%	23,0%	6,8%	4,1%	8,0%	0,7%	12,4%	7,5%	5,2%	7,4%	6,1%	2,0%	13,1%	6,1%	3,1%	8,3%
	redukcja	23,5%	23,8%	12,5%	8,2%	11,9%	4,1%	18,9%	14,5%	10,4%	14,8%	16,1%	7,9%	19,0%	11,7%	6,2%	15,5%
Populacja objęta leczeniem	mieszana	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	dzieci	2,1%	9,3%	8,3%	3,9%	0,3%	2,1%	0,4%	0,5%	3,0%	3,0%	3,8%	0,2%	2,4%	0,2%	0,8%	1,9%
	brak	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Efekt stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów – wpływ na funkcjonowanie, tj. umożliwienie powrotu do funkcjonowania	częściowe	13,1%	24,1%	24,8%	3,0%	6,6%	19,3%	12,7%	11,7%	12,8%	12,1%	8,1%	13,5%	7,1%	0,9%	3,9%	7,9%
	całkowite	36,9%	33,3%	25,6%	3,7%	18,2%	26,9%	22,7%	14,5%	16,1%	15,2%	15,9%	21,1%	10,7%	5,4%	11,6%	15,8%
	dostępne	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dostępność ukierunkowanego, specyficznego leczenia obecnie (tj. bez nowej terapii)	brak	2,8%	3,7%	0,5%	26,4%	5,2%	5,5%	1,8%	7,0%	10,2%	16,8%	3,2%	1,5%	3,0%	0,7%	2,3%	1,5%
	4,6 mln	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	2,3 mln	3,1%	0,8%	7,0%	2,4%	14,0%	13,1%	2,0%	14,5%	3,2%	3,0%	3,9%	9,8%	6,5%	11,9%	12,4%	2,3%
Średni roczny koszt stosowania nowej terapii na jednego pacjenta – około, PLN	1,2 mln	6,1%	1,9%	8,0%	2,6%	22,0%	16,6%	9,8%	15,9%	6,7%	3,7%	7,9%	11,1%	11,9%	17,8%	19,4%	4,5%
	0,6 mln	8,7%	2,9%	9,0%	2,8%	25,2%	18,6%	12,2%	21,0%	9,6%	7,1%	11,8%	12,3%	18,5%	20,9%	24,8%	6,8%



RYСУNEK 12. WAŻNOŚĆ KRYTERIÓW W OCENIE RESPONDENTÓW – RANKING PREFERENCJI



14

**Przegląd procesów
refundacyjnych dla leków
w chorobach rzadkich na
świecie**

Obszar refundacji leków sierocych jest dyskutowany na świecie od wielu lat. W tym czasie dostrzeżono odmienne cechy tych leków w porównaniu do technologii medycznych stosowanych w chorobach powszechnych. W wybranych krajach wprowadzono rozwiązania mające na celu uwzględnienie potrzeb chorych na choroby rzadkie.

W celu oceny czynników mających wpływ na decyzje refundacyjne dla leków sierocych w innych krajach wykonano przegląd rozwiązań. Brano pod uwagę doniesienia literaturowe, strony lokalnych agencji HTA, ministerstw zdrowia, a także artykuły i komentarze prasowe. W przeglądzie uwzględniono kraje Unii Europejskiej, a także kraje spoza Unii Europejskiej, w których, wedle doniesień literaturowych, stosowane są rozwiązania refundacyjne ciekawe z punktu widzenia niniejszego opracowania, tj.: Australię, Kanadę, Nową Zelandię oraz Stany Zjednoczone Ameryki Północnej. W przeglądzie zwrócono szczególną uwagę na ewentualne wykorzystanie MCDA lub podobnych analiz w procesie decyzyjnym dotyczącym refundacji leków sierocych.

W Tabeli 25 zestawiono podstawowe informacje zebrane dla poszczególnych państw. Dla wybranych państw przedstawiono szczegółowe charakterystyki opisujące obowiązujące w tych państwach rozwiązania w zakresie oceny lub refundacji leków sierocych oraz zastosowania analizy MCDA lub analiz podobnych do MCDA. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono natomiast szczegółowy opis rozwiązań stosowanych w poszczególnych krajach (według kolejności alfabetycznej).

14.1. Australia



Oceną zasadności refundacji technologii medycznych w Australii zajmuje się PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*). W ramach standardowej oceny wniosków refundacyjnych w Australii nie ma odrębnych regulacji dedykowanych lekom sierocym. W Australii obowiązuje jednak:

- » zasada ratowania życia (ang. *rule of rescue*), zgodnie z którą podejmowane są decyzje o finansowaniu leków ratujących życie niezależnie od kosztu ich stosowania;
- » oraz *Life Saving Drug Program* (LSDP) – program odnoszący się do chorób rzadkich z wyodrębnionym budżetem na finansowanie leków sierocych.

Aby określić, czy stosuje się zasadę *rule of rescue*, bierze się pod uwagę:

- » dostępność alternatywnych opcji leczenia;
- » nasilenie choroby;
- » wpływ choroby na długość życia;
- » liczbę chorych;
- » fakt, czy lek został uznany za ratunkowy w danym stanie klinicznym i przynosi chorym udowodnione korzyści kliniczne [82].

Finansowanie leków zgodnie z zasadą *rule of rescue* nie ma na celu zastąpienia klasycznej procedury refundacyjnej, a jedynie uzupełnienie standardowego podejścia do oceny leków prowadzonego przez PBAC.

W ramach LSDP finansowane mogą być leki sieroce, które zostały ocenione przez PBAC [203] w standardowy sposób, jednak z powodów

TABELA 25. PODSUMOWANIE ROZWIĄZAŃ DOTYCZĄCYCH OCENY I REFUNDACJI LEKÓW STOSOWANYCH W CHOROBAH RZADKICH I WYKORZYSTANIA MCDA W WYBRANYCH PAŃSTWACH

PAŃSTWO	ODRĘBNE PODEJŚCIE DO LEKÓW SIEROCYCH W STANDARDOWYM HTA	OSOBYNY PROGRAM REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	POŚREDNIE WSPIERANIE REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	DOSTĘP DO LEKÓW RATUJĄCYCH ŻYCIE	OPIS SZCZEGÓŁOWY	ŹRÓDŁA
Australia	Nie	Tak	Nie	Tak	14.1 Opis programu dla leków sierocych	[82, 133–135]
Austria	Nie	Nie	Nie	Tak – system indywidualnych zwrotów za leki nierefundowane	-	[136]
Belgia	Tak, nie jest wymagana analiza ekonomiczna	Nie	Nie	Nie	14.2 Nieformalne kryteria oceny leków, pilotażowy projekt analizy MCDA	[28, 137]
Bułgaria	Nie	Nie	brak dostępnego leczenia (20 pkt) – leki sieroce ↑, choroby wysokiego ryzyka społecznego (20 pkt) – leki sieroce ↓ korzystne wskaźniki farmakoeconomiczne (max 40 pkt) – leki sieroce ↓	Nie	14.3 MCDA stosowane do oceny wszystkich leków	[27, 138, 139]
Chorwacja	Nie, ale analiza ekonomiczna nie jest obowiązkowa dla żadnego leku	Nie	Nie	Nie	-	[140, 141]
Cypr	Nie, brak niezależnej agencji HTA	Nie	Nie	Nie	-	[136]
Czechy	Nie	Nie	Tymczasowa (2-3 lata) refundacja dla leków wysoce innowacyjnych, bez konieczności wykazania efektywności kosztowej	Nie	14.4	[142, 143]
Dania	Nie, składanie analiz ekonomicznych jest dobrowolne dla wszystkich leków	Nie	Nie	Nie	-	[144, 145]

PAŃSTWO	ODRĘBNE PODEJŚCIE DO LEKÓW SIEROCYCH W STANDARDOWYM HTA	OSOBYNY PROGRAM REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	POŚREDNIE WSPIERANIE REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	DOSTĘP DO LEKÓW RATUJĄCYCH ŻYCIĘ	OPIS SZCZEGÓŁOWY	ŹRÓDŁA
Estonia	Tak, analiza ekonomiczna nie musi być dostosowana do warunków Estonii	Nie	Nie	Nie	-	[146-148]
Finlandia	Nie	Nie	Nie	Nie	-	[149, 150]
Francja	Tak, leki sieroce, których wpływ na budżet wynosi mniej niż 30 mln euro/rok zwolnione z oceny farmakoeconomicznej	Nie	Leki innowacyjne z uznaną wartością dodaną mają możliwość uzyskania refundacji w przyspieszonym tempie, z wyższą ceną	Nie	14.5	[151, 152]
Grecja	Nie	Nie	Nie	Tak	-	[136, 153]
Holandia	Tak, możliwość wniosku o zwolnienie z oceny farmakoeconomicznej dla leków, które nie mają dostępnej alternatywy	Nie	Nie	Nie	-	[28, 154]
Irlandia	Nie	Nie	Nie	Nie	14.6 Procedowana ustawa wprowadzająca zmiany dotyczące oceny leków sierocych	[155, 156]
Kanada	Nie	Dodatkowe opcje refundacji leków sierocych w wybranych prowincjach	Nie	Nie	14.8 Opis zaleceń kanadyjskiej agencji HTA, dodatkowe możliwości refundacji leków w wybranych prowincjach	[10, 85, 157, 158]
Litwa	Nie	Zgody indywidualne	Nie	Tak	-	[136, 159, 160]
Luksemburg	Nie, analiza ekonomiczna nie jest wymagana dla żadnego leku	Nie	Nie	Nie	-	[161-163]
Łotwa	Nie	Program dedykowany leczeniu dzieci z chorobami rzadkimi (z odrębnym budżetem) realizowany przez Dziecięcy Szpital Kliniczny w Rydze.	Nie	Zgody na indywidualne leczenie lekami nierefundowanymi do limitu 14 229 euro/pacjenta/rok	-	[10, 136, 164]

PAŃSTWO	ODRĘBNE PODEJŚCIE DO LEKÓW SIEROCYCH W STANDARDOWYM HTA	OSOBNY PROGRAM REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	POŚREDNIE WSPIERANIE REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	DOSTĘP DO LEKÓW RATUJĄCYCH ŻYCIE	OPIS SZCZEGÓŁOWY	ŹRÓDŁA
Malta	Nie	Nie	Nie	Tak	-	[136, 161, 165]
Niemcy	Tak, leki sieroce, których wartość sprzedaży aptecznej nie przekracza 50 mln EURO/rok i leku stosowane wyłącznie w szpitalach są zwolnione z oceny wartości dodanej, W analizach dla leków sierocych dopuszczona większa niepewność wyników	Nie	Nie	Nie	-	[10, 82, 166]
Nowa Zelandia	Nie	Nie	Nie	Nie	14.9 Opis programu pilotażowego przeprowadzonego przez rządową agencję HTA	[82, 167-171]
Portugalia	Nie	Nie	Nie	Tak, procedura udzielania dostępu do terapii lekami sierocymi, które nie zostały wprowadzone do obrotu na terenie kraju	14.10 Plany zmiany warunków refundacji	[10, 153, 172-175]
Rumunia	Tak, szczególne warunki refundacji dla leków stosowanych w chorobach rzadkich	Nie	Nie	Tak	14.11	[136, 176-181]
Słowacja	Tak, nie jest konieczne przedstawianie analizy ekonomicznej przy wskazaniach o chorobowości ≤ 1/50 000 osób	Nie	Nie	Nie	-	[183-185]
Słowenia	Tak, dopuszczalna wyższa cena leków sierocych niż leków stosowanych powszechnie	Nie	Nie	Tak	-	[10, 186-189]
Stany Zjednoczone	Tak, odrębne kryteria oceny	Nie	Nie	Nie	14.12 Kryteria oceny leków przez instytut oceny ICER ¹	[82, 190-194]
Szwecja	Nie	Nie	Tak, przy wydawaniu rekomendacji kluczowa jest zasada solidarności społecznej	Nie	-	[10, 28]

PAŃSTWO	ODRĘBNE PODEJŚCIE DO LEKÓW SIEROCYCH W STANDARDOWYM HTA	OSOBNY PROGRAM REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	POŚREDNIE WSPIERANIE REFUNDACJI LEKÓW SIEROCYCH	DOSTĘP DO LEKÓW RATUJĄCYCH ŻYCIE	OPIS SZCZEGÓŁOWY	ŹRÓDŁA
Węgry	Nie	Nie	Nie	Tak	14.13 Analiza MCDA w ocenie leków szpitalnych	[32-34, 179]
Wielka Brytania-Anglia	Nie	Tak	Nie	Nie	14.14 Opis regulacji dla leków wysokospecjalistycznych	[82, 83, 195-198]
Wielka Brytania - Szkocja	Nie	Tak	Nie	Nie	14.14.2 Opis regulacji dla leków stosowanych w chorobach rzadkich	[82, 199-201]
Włochy	Nie	Nie	Tak, do uzyskania refundacji wystarczy spełnienie kryterium odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby (pierwsza skuteczna terapia w danym wskazaniu)	Nie	0 Opis MCDA w stosowanej w Lombardii	[29-31]
Hiszpania	Brak jednolitego podejścia do refundacji				14.6	[10, 202]

1) ICER – Institute for Clinical and Economic Review

przekroczenia współczynników opłacalności otrzymały negatywną rekomendację Agencji. Aby lek został zakwalifikowany do finansowania z budżetu LSDP, spełnionych musi być szereg kryteriów, przedstawionych poniżej [133–135].

Kryteria warunkujące refundację:

Lek musi spełnić wszystkie z poniższych kryteriów:

- » istnieje zdefiniowane, ultraradkie wskazanie, w którym skuteczność leku została udokumentowana (np. lek posiada rejestrację w określonym wskazaniu);
- » są dostępne metody diagnostyczne pozwalające na jednoznaczną diagnozę danej jednostki chorobowej;
- » są dostępne dowody świadczące o tym, że choroba istotnie wpływa na skrócenie długości życia;
- » są dostępne dowody na to, że zastosowanie nowej technologii medycznej istotnie wydłuży długość życia chorych;
- » lek powinien zostać oceniony jako skuteczny klinicznie, a brak pozytywnej rekomendacji refundacyjnej w klasycznej procedurze wynika z braku opłacalności kosztowej;
- » nie jest obecnie refundowane inne leczenie (w leczeniu otwartym i zamkniętym) ratujące życie w danym problemie zdrowotnym, finansowanie w LSDP innego leku w danej jednostce chorobowej nie wyklucza finansowania nowej technologii w tym programie;
- » nie istnieje inne leczenie nefarmakologiczne uznane przez ekspertów klinicznych za skuteczne i opłacalne w danym problemie zdrowotnym;
- » koszt leku (koszt za dawkę pomnożony przez liczbę dawek w roku dla jednego chorego) stanowi nieracjonalne obciążenie budżetu pacjentów i/lub ich opiekunów.

Dodatkowe kryteria, które również mogą być wzięte pod uwagę:

- » równaniu z cenami w innych krajach jest konkurencyjna;
- » czy zaproponowana cena leku jest porównywalna do innych opcji terapeutycznych finansowanych już w LSDP (jeśli taka sytuacja zachodzi) w danej jednostce chorobowej.

Ważną rolę w procesie oceny leków w programie LSDP odgrywają pacjenci, opiekunowie, eksperci kliniczni i inne podmioty zainteresowane. Mają oni możliwość przedstawienia swojej opinii, która jest brana pod uwagę przy wydawaniu finalnej decyzji.

Ostatnie zmiany zasad funkcjonowania LSDP obowiązują od lipca 2018 roku. W marcu 2020 roku w ramach LSDP refundowanych było 15 leków sierocych w 10 jednostkach chorobowych [135].

14.2. Belgia

Leki sieroce w procesie ubiegania się o refundację w Belgii podlegają standardowym procedurom, jednakże w odróżnieniu od innych leków, w ich przypadku nie jest wymagana analiza ekonomiczna. Należy natomiast przedstawić analizę wpływu na budżet płatnika publicznego [28].

Decyzja o refundacji przez płatnika publicznego podejmowana jest w oparciu o pięć kryteriów:

- » wartość terapeutyczną;
- » cenę;
- » proponowany poziom refundacji;
- » istotność leku w praktyce klinicznej – w tej kategorii rozpatruje się:
 - » o wpływ na budżet płatnika.



Picavet i wsp. [137] przeprowadzili analizę 64 wniosków refundacyjnych złożonych w Belgii dla leków sierocych, stwierdzając, że poza oficjalnymi pięcioma kryteriami opisanymi powyżej członkowie komisji oceniającej zasadność refundacji kierowali się przy wydawaniu opinii następującymi przesłankami:

- » ceną i poziomem refundacji w innych krajach;
- » opinią organizacji pacjenckich;
- » opinią ekspertów;
- » jakością standaryzowanych produktów leczniczych w porównaniu do leków recepturowych;
- » uwagą mediów;
- » innowacyjnością;
- » znaczeniem gospodarczym (inwestycje w rozwój leku poczynione przez rząd lub przemysł farmaceutyczny);

- » argumentami etycznymi (zasada ratowania życia, prawo do leczenia i równości w dostępie do leczenia);
- » klimatem politycznym.

Ocena według tych kryteriów nie miała jednak charakteru sformalizowanego, a jedynie były to czynniki, które stanowiły argumenty dla opiniodawcy.

W Belgii prowadzono pilotażowy projekt, mający na celu opracowanie MCDA dla oceny technologii medycznych. Instytut KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*) opublikował raport z tego pilotażu, w którym przedstawił szczegółowo proces opracowywania analizy [204].

TABELA 26. SYSTEM OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH W PROJEKIE PILOTAŻOWYM W BELGII [29, 204]

KRYTERIUM	PUNKTACJA
Wpływ choroby na oczekiwaną długość życia przy obecnie stosowanym leczeniu	0: Choroba nie ma wpływu na oczekiwaną długość życia 1: Choroba ma umiarkowany wpływ na oczekiwaną długość życia (chory traci niewielką część oczekiwanej długości życia, nawet jeśli otrzymuje najskuteczniejsze, obecnie dostępne leczenie) 2: Choroba ma duży wpływ na oczekiwaną długość życia (chory traci dużą część oczekiwanej długości życia, nawet jeśli otrzymuje najskuteczniejsze, obecnie dostępne leczenie) 3: Choroba ma bardzo duży wpływ na oczekiwaną długość życia (chory umiera prawie natychmiast, nawet jeśli otrzymuje najskuteczniejsze, obecnie dostępne leczenie)
Wpływ choroby na jakość życia przy obecnie stosowanym leczeniu	0: Choroba nie ma negatywnego wpływu na jakość życia chorych, w porównaniu do osób zdrowych 1: Choroba ma umiarkowany negatywny wpływ na jakość życia chorych, w porównaniu do osób zdrowych 2: Choroba ma duży negatywny wpływ na jakość życia chorych, w porównaniu do osób zdrowych 3: Choroba ma bardzo duży negatywny wpływ na jakość życia chorych, w porównaniu do osób zdrowych
Niedogodność obecnego leczenia	0: Obecne leczenie nie jest niedogodne lub jest niedogodne w bardzo niewielkim stopniu 1: Obecne leczenie jest niedogodne w ograniczonym stopniu 2: Obecne leczenie jest niedogodne w dużym stopniu 3: Obecne leczenie jest niedogodne w bardzo dużym stopniu
Częstość zachorowań	0: Mniej niż 2 000 osób w Belgii (<1 na 5 500) 1: 2 000-10 000 osób w Belgii (1 na 5 500 – 1 na 1 100) 2: 10 000-100 000 osób w Belgii (1 na 1 100 – 1 na 110) 3: Więcej niż 100 000 osób w Belgii (>1 na 110)
Obecne wydatki związane z chorobą w przeliczeniu na jednego pacjenta	0: Obecnie choroba ma bardzo mały wpływ na wydatki płatnika w przeliczeniu na pacjenta 1: Obecnie choroba ma ograniczony wpływ na wydatki płatnika w przeliczeniu na pacjenta 2: Obecnie choroba ma duży wpływ na wydatki płatnika w przeliczeniu na pacjenta 3: Obecnie choroba ma bardzo duży wpływ na wydatki płatnika w przeliczeniu na pacjenta

Przetestowano skalę składającą się z pięciu kategorii, opartą o model EVIDEM. W przeciwieństwie jednak do EVIDEM, zdecydowano się na w pełni opisane kategorie odpowiedzi [204].

W proponowanym modelu wagi otrzymano w wyniku badania opinii populacji reprezentatywnej dla ogółu społeczeństwa [29].

14.3. Bułgaria

W 2013 roku wprowadzono w Bułgarii zarządzenie regulujące warunki określania cen produktów leczniczych, w którym zdefiniowano kryteria kwalifikacji produktów leczniczych na

listę leków refundowanych. System ewaluacji został przedstawiony w poniższej tabeli (Tabela 26). Produkt leczniczy może zostać wpisany na listę leków refundowanych, jeśli zostanie mu przyznanych co najmniej 60 punktów [139].

Polityka lekowa w Bułgarii jest prowadzona przez Ministerstwo Zdrowia, Urząd ds. Cen i Refundacji Produktów Leczniczych oraz agencję HTA. Ministerstwo Zdrowia definiuje wskazania, przy których leczenie może zostać objęte refundacją [138].

W przypadku leków sierocych postępowanie oceniające jest takie samo, jak dla pozostałych terapii. Leki sieroce mają bardzo ograniczone

TABELA 27. OBOWIĄZUJĄCY W BUŁGARII SYSTEM OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH W CELU KWALIFIKACJI NA LISTĘ REFUNDACYJNĄ [139]

KRYTERIUM	PUNKTACJA
Brak alternatywnej technologii medycznej w rozpatrywanym wskazaniu	20 pkt
Ocena korzyści terapeutycznych	Terapia I wyboru: 10 pkt
	Terapia II wyboru: 5 pkt
	Inna terapia: 1 pkt
Zyskane lata życia	Leczenie podtrzymujące i ratujące życie: 10 pkt
	Leczenie wydłużające życie: 6 pkt
	Brak wpływu na długość życia: 0 pkt
Poprawa jakości życia	Całkowite wyzdrowienie: 10 pkt
	Częściowe, stałe wyzdrowienie: 6 pkt
	Częściowe, tymczasowe wyzdrowienie: 2 pkt
Skuteczność eksperymentalna i rzeczywista (max 45 pkt)	Tak: 2 pkt
	Nie: 0 pkt
Dodatkowe korzyści terapeutyczne	Znacząca: 10 pkt
	Umiarkowana: 5 pkt
	Nieznacząca: 0 pkt
Wygoda chorego	Tak: 1 pkt
	Nie: 0 pkt
Skuteczność wynikająca ze specyficznej postaci farmaceutycznej lub drogi podania	Tak: 1 pkt
	Nie: 0 pkt

KRYTERIUM	PUNKTACJA
Bezpieczeństwo (max 30 pkt)	Wysoka (bardzo częste, częste): 0 pkt
	Umiarkowana (rzadkie): 2 pkt
	Niska (bardzo rzadkie, o nieznanej częstości): 5 pkt
	Łagodne, odwracalne: 10 pkt
	Ciężkie, odwracalne: 5 pkt
	Ciężkie, nieodwracalne: 1 pkt
	Nie wymaga przerwania leczenia ani dodatkowego leczenia: 10 pkt
	Nie wymaga przerwania leczenia, ale wymaga dodatkowego leczenia: 5 pkt
	Wymaga przerwania leczenia, ale nie wymaga dodatkowego leczenia: 2 pkt
	Wymaga przerwania leczenia i dodatkowego leczenia: 1 pkt
Wskaźniki farmakoeconomiczne (max 40 pkt)	Potrzeba wykonania profilaktycznych lub terapeutycznych badań dodatkowych w celu uniknięcia działań niepożądanych
	Nie: 5 pkt
	Tak: 0 pkt
	Koszty terapii niższe od kosztów terapii alternatywnej: 15 pkt
	Koszty terapii. Porównanie kosztów terapii z kosztami terapii alternatywnej
	Koszty terapii wyższe niż koszty terapii alternatywnej, lecz terapia prowadzi do redukcji całkowitych kosztów leczenia (np. dzięki krótszej hospitalizacji, redukcji powikłań, konieczności wykonywania mniejszej liczby badań): 15 pkt
	Współczynnik kosztów-korzyści niższy niż dla terapii alternatywnej: 15 pkt lub
Produkt leczniczy do stosowania w chorobach wysokiego ryzyka społecznego	Ocena ekonomiczna dodatkowych korzyści
	Terapia jest kosztowo-efektywna ^a : 10 pkt lub
	Terapia nie jest kosztowo efektywna, ale dodatkowe korzyści są ważne w procesie leczenia ^b : 5 pkt
Analiza wpływu na budżet płatnika	
Oszczędności dla budżetu płatnika: 10 pkt	
Produkt leczniczy do stosowania w chorobach wysokiego ryzyka społecznego	
20 pkt	

a) Sformułowanie niejednoznaczne, w oryginalnym tłumaczeniu na stronie bułgarskiego Ministerstwa Zdrowia zapis: *The economic evaluation of the additional benefits exceeds the economic evaluation of the costs of therapy*

b) Sformułowanie niejednoznaczne, w oryginalnym tłumaczeniu na stronie bułgarskiego Ministerstwa Zdrowia zapis: *The economic evaluation of the additional benefits is lower than the costs of therapy, but they are important for the treatment*

możliwości uzyskania wysokiej liczby punktów w części związanej z farmakoeconomicką i w zakresie ryzyka społecznego [27]. Wydaje się natomiast, że leki stosowane w chorobach rzadkich mogą z dużym prawdopodobieństwem uzyskać punkty za brak alternatywnej

technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Podsumowując jednak wartości punktowe przypisane wymienionym kategoriom, tj. aż 40 pkt dla wskaźników farmakoeconomicznych, 20 pkt dla chorób wysokiego ryzyka społecznego i 20 pkt dla braku alternatywnego leczenia, trudno

uznać, by leki sieroce były promowane w procesie decydowania o refundacji.



14.4. Czechy

W Czechach nie istnieje odrębna polityka oceny technologii medycznych i podejmowania decyzji refundacyjnych w stosunku do leków sierocych. Za ocenę tę oraz ustalanie cen odpowiada Państwowy Instytut Kontroli Leków. Pomimo braku odrębnej polityki oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich, leki sieroce często zostają jednak zaklasyfikowane jako wysoce innowacyjne, co oznacza, że może zostać przyznana ich tymczasowa refundacja (na okres od 2 do 3 lat), bez konieczności wykazania efektywności kosztowej. W tym czasie chorzy mają dostęp do leczenia, a jednocześnie w rejestrach zbierane są dane z praktyki klinicznej. Następnie, w momencie zmiany refundacji na stałą, wykonywana jest ocena efektywności kosztowej, z obowiązującym progiem opłacalności [142, 143].



14.5. Francja

We Francji wprowadzono w standardowym procesie refundacyjnym wyjątki dedykowane lekom sierocym.

Istnieją dwa główne kryteria, według których podejmowana jest decyzja o włączeniu leku na listę leków refundowanych:

- » kliniczna wartość dodana – kategoria ta bierze pod uwagę wskazanie (charakterystykę choroby i jej nasilenie) oraz charakterystykę leku (skuteczność oraz wpływ na zdrowie publiczne). Jeśli nie istnieje wartość dodana leku, podejmowana jest negatywna decyzja refundacyjna;

- » poprawa klinicznej wartości dodanej – jest to poprawa kliniczna w porównaniu do obecnie stosowanych terapii, klasyfikowana na pięciu poziomach:

- » poziom I, II i III: leki innowacyjne (uznana wartość dodana) – możliwa refundacja w przyspieszonym tempie, z wyższą ceną;
- » poziom IV: niewielka poprawa – możliwa refundacja z wyższą ceną w porównaniu do komparatora;
- » poziom V: brak poprawy – refundacja możliwa, jeśli koszty są niższe w porównaniu do komparatora [28].

W wytycznych dotyczących analizy efektywności kosztowej zaprezentowano bardzo elastyczne stanowisko – nie wyznaczają one bowiem jednego sztywnego progu opłacalności i pozwalają na stosowanie różnego rodzaju analiz ekonomicznych [39]. Zwolnione z oceny farmakoekonomicznej są leki sieroce, dla których wpływ na budżet wynosi mniej niż 30 mln euro/rok dla danego wskazania [151, 152].

14.6. Hiszpania

W Hiszpanii nie istnieje jednolite dla całego państwa podejście do refundacji leków sierocych. W procesie refundacyjnym konieczne jest przedłożenie decydentowi analizy opłacalności, jednak największy wpływ na decyzje refundacyjne ma wielkość wydatków na leczenie chorych (wpływ na budżet płatnika). W kształtowaniu cen bierze się też pod uwagę ceny z innych krajów, z czego kluczowe są te obowiązujące we Francji, Włoszech i Portugalii.

Podkreślić jednak należy, że system refundacji leków jest w dużym stopniu zdecentralizowany. Na poziomie państwowym odbywają się negocja-

cje ceny maksymalnej, a dostępność terapii i ich cena w poszczególnych prowincjach jest zależna od decyzji lokalnych decydentów. Niektóre z prowincji przeprowadzają dodatkową ocenę zasadności refundacji technologii medycznych, pomimo wcześniejszych pozytywnych decyzji na poziomie państwowym [10, 202].

14.7. Irlandia

Regulacje w zakresie refundacji leków obowiązujące w Irlandii do końca 2018 roku nie wyróżniały kategorii leków sierocych. Rozpoczęte w 2018 roku zmiany legislacyjne wprowadzają jednak definicję leków sierocych i umożliwiają zastosowanie do ich oceny podejścia innego niż dla leków stosowanych w chorobach powszechnych.

Na początku 2018 roku rozpoczęto prace nad zmianą ustawy regulującej finansowanie technologii medycznych. W myśl nowych przepisów prawnych w przypadku oceny zasadności refundacji leków sierocych opłacalność kosztowa (na podstawie oszacowania QALY lub też innego zbliżonego efektu zdrowotnego) nie będzie kluczowym czynnikiem brany pod uwagę przez decydentów [155, 156].

Ustawa wprowadza też kryteria, które powinny być brane pod uwagę w procesie refundacyjnym, np. dopuszcza występowanie większej niepewności w ocenie danych klinicznych niż ma to miejsce w standardowej procedurze, brane pod uwagę mają być również stanowiska organizacji pacjentów. Oprócz tego uwzględnione zostały dodatkowe czynniki związane z chorobą, np. nasilenie choroby, potrzeba medyczna do zastosowania danego leczenia, niezaspokojone potrzeby medyczne, finansowanie technologii w innych krajach. Wśród

czynników ekonomicznych wskazano między innymi wpływ na budżet płatnika oraz opłacalność z punktu widzenia zaspokojenia potrzeb medycznych w systemie ochrony zdrowia [155, 156].

W trakcie przygotowywania niniejszego opracowania ustawa nie została jeszcze wprowadzona w życie.

14.8. Kanada

W Kanadzie nie obowiązują odrębne przepisy prawne regulujące refundację leków stosowanych w chorobach rzadkich. Wszystkie leki, zarówno sieroce, jak i stosowane w chorobach powszechnych, oceniane są według standardowej procedury i muszą spełniać w procesie refundacyjnym takie same wymagania w zakresie ram czasowych, kryteriów oceny, opłat, wymagań (w tym dostępność dowodów klinicznych i analiza ekonomiczna) oraz stopnia zaangażowania uczestników procesu (interesariuszy) – w procesie refundacyjnym mogą brać udział eksperci kliniczni i pacjenci, przy czym są oni odpowiednio dobierani w zależności od leku i problemu zdrowotnego [85, 157, 158].

Warto jednak zaznaczyć, że w 2016 roku Kanadyjska Agencja HTA CADTH opracowała zalecenia, które mogą mieć istotny wpływ na rekomendacje w zakresie finansowania leków sierocych. Wskazano, że w pewnych wyjątkowych sytuacjach, przeprowadzenie wysokiej jakości badań klinicznych oraz wiarygodnej analizy ekonomicznej (o niskiej niepewności) może być utrudnione. Jeżeli w danym problemie zdrowotnym występuje także istotna i niezaspokojona potrzeba medyczna, CADTH może wydać pozytywną rekomendację refundacyjną uzależnioną od określonych kryteriów



klinicznych i/lub innych warunków, pomimo pewnej niepewności w zakresie uzyskiwanych wyników klinicznych. Niewielka populacja chorych nie może jednak stanowić wyłącznego kryterium wydania pozytywnej rekomendacji dla refundacji leku.

Dodatkowe (oprócz tych określonych przez CADTH) możliwości refundacji leków sierocych wprowadzono w kilku prowincjach Kanady: Albercie, Kolumbii Brytyjskiej i Nowym Brunzswiku. W przypadku Kolumbii Brytyjskiej decyzje podejmowane są dla poszczególnych chorych indywidualnie (indywidualne wnioski). W pozostałych dwóch prowincjach funkcjonują odrębne plany leczenia chorób rzadkich, w ramach których refundacja leczenia może zostać przyznana dla uwzględnionych jednostek chorobowych. W żadnej z prowincji nie funkcjonuje jednak typowa MCDA – stosuje się ocenę jakościową dla uwzględnianych kryteriów, nie zostały im przypisane wagi. Przez pewien czas odrębne regulacje obowiązywały również w prowincji Ontario, jednak obecnie z nich zrezygnowano (szczegółowy opis tego procesu dostępny jest w literaturze [10]).

14.9. Nowa Zelandia

W Nowej Zelandii nie obowiązują odrębne regulacje dla leków sierocych. Warto jednak podkreślić, że w 2014 roku PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency), rządowa agencja HTA, wprowadziła w tym kraju pilotażowy program mający na celu refundację leków sierocych. Producenci leków mogli wówczas składać wnioski o ocenę leku w ramach tego dodatkowego procesu. Ogłoszono wstępne kryteria, jakie zgłaszane leki musiały spełniać, oraz założono maksymalny budżet na refundację dla wszystkich leków. Następnie odbywała

się ocena poszczególnych wniosków, prowadzone przez zespoły ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorób rzadkich oraz ekspertów z obszaru finansów i farmakoekonomistów. W ocenie brano pod uwagę kryteria, które pogrupowano wg 4 kategorii (pierwotnie zdefiniowano 9 kryteriów, które następnie w 2016 roku zmieniono na przedstawione poniżej):

- » potrzeba kliniczna (dla chorych, ich opiekunów i społeczeństwa oraz priorytety Ministra Zdrowia);
- » korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania technologii (dla chorych, ich opiekunów i społeczeństwa oraz dla systemu ochrony zdrowia);
- » koszty i oszczędności wynikające ze stosowania technologii (dla chorych, ich opiekunów i społeczeństwa oraz dla systemu ochrony zdrowia);
- » właściwości leku mogące wpłynąć na chorych, opiekunów i system ochrony zdrowia [170, 171].

Zastrzeżono, że jeśli liczba chorych przekroczy tę oszacowaną w procesie, wówczas koszt terapii tych dodatkowych chorych pokrywa producent leku.

Podobnie jednak jak w przypadku wielu innych krajów, ocena odbywała się w sposób jakościowy, poszczególnym kryteriom nie przypisano żadnych wag. Program pilotażowy został już zakończony, a na bazie doświadczeń z tego programu wdrożono pewne zmiany w zasadach ubiegania się o refundację, w szczególności powołany został komitet zajmujący się chorobami rzadkimi (jego opinia jest jednym z czynników ostatecznej rekomendacji), a dla wniosków o refundację leków sierocych wprowadzono pewne ułatwienia techniczne [82, 167–169].



14.10. Portugalia

W procesie oceny technologii medycznych w Portugalii nie istnieją odrębne regulacje dla leków sierocych. Do podjęcia decyzji o zasadności refundacji tych leków bierze się pod uwagę współczynnik kosztów-efektywności, jednak referencyjny próg opłacalności nie został określony.

W Portugalii obowiązuje specjalna procedura udzielania dostępu do terapii lekami sierocymi, które nie zostały wprowadzone do obrotu na terenie kraju. W takim przypadku szpital prowadzący leczenie chorego może zwrócić się do Krajowego Urzędu ds. Leków i Produktów Zdrowotnych (Infarmed) z wnioskiem o udzielenie zgody na terapię tym lekiem. Większość leków sierocych jest w Portugalii wydawana w ramach świadczeń szpitalnych, bez dodatkowych opłat ze strony pacjentów. Warto zaznaczyć, że chorym na schorzenia rzadkie wydawana jest specjalna karta, uprawniająca do szybkiego dostępu do badań klinicznych [10, 153, 172].

W Portugalii trwają obecnie prace nad zmianą podejścia do refundacji leków sierocych. Ma ono być oparte na narzędziu stworzonym przez zespół ekspertów z Unii Europejskiej – TVF (Tabela 27). Jego celem jest zapewnienie równego dostępu do sierocych technologii medycznych w Europie [173–175].

14.11. Rumunia

W Rumunii dodatkowe regulacje dedykowane lekom sierocym dodano do standardowej procedury oceny leków. Do oceny zasadności refundacji technologii medycznych wprowadzono system punktowy. Punkty przypisywane są w zależności od rekomendacji agencji HTA z innych krajów (Francja, Wielka Brytania, Niemcy), przyznanych refundacji w innych krajach Unii Europejskiej, wprowadzenia przez producenta leku rejestru do zbierania danych z praktyki klinicznej (ang. *real-world data*) oraz wielkości wpływu na budżet. Ponadto, jeżeli lek posiada status leku sierociego przyznany przez EMA, może być oceniany według uproszczonej

TABELA 28. KRYTERIA BRANE POD UWAGĘ W SCHEMACIE TVF DO OCENY DOSTĘPU DO LEKÓW SIEROCYCH

KRYTERIUM	NISKI STOPIEŃ	ŚREDNI STOPIEŃ	WYSOKI STOPIEŃ
Dostępne leczenie alternatywne	Tak	Tak	Nie
Niezaspokojone potrzeby	Nowe leczenie nie zaspokaja tych potrzeb	Główne potrzeby nadal są niezaspokojone	Nie istnieją alternatywne sposoby leczenia poza leczeniem wspomagającym i najważniejsze potrzeby chorych pozostają niezaspokojone
Skuteczność (względna) w porównaniu do opcji alternatywnych, uwzględniając brak leczenia	Inkrementalna (mała)	Istotna	Duża korzyść terapeutyczna (ang. <i>curative</i>)
Odpowiedź kliniczna	<30%	30%-60%	>60%
Niepewność danych	Lek obiecujący, ale skuteczność nie jest dostatecznie udokumentowana	Niepewność danych akceptowalna	Niska niepewność (jednoznaczne wnioskowanie)

procedury bazującej wyłącznie na przyznanych decyzjach refundacyjnych w innych państwach UE. Zdefiniowano także odrębny sposób punktowania dla leków stosowanych w chorobach rzadkich lub chorobach o szczególnie ciężkim przebiegu w przypadku, gdy rozważana interwencja jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną. Decyzje refundacyjne przyznawane są w zależności od sumy punktów przyznanych danej technologii medycznej. W każdym przypadku obowiązują 2 progi: 60 punktów – dla refundacji warunkowej, wymagającej zastosowania umów podziału ryzyka (umowa typu

koszt-wolumen lub koszt-wolumen-wyniki), i 80 punktów – dla refundacji bezwarunkowej [136, 176–181].

Podstawowy system punktowy dla nowych leków wprowadzanych do refundacji przedstawiony został w Tabeli 29.

W przypadku nowych leków, które uzyskały status leku sierocznego przyznawany przez EMA, ocena przeprowadzana jest wg uproszczonych kryteriów (Tabela 30).

TABELA 29. PODSTAWOWE KRYTERIA OCENY LEKU UBIEGAJĄCEGO SIĘ O REFUNDACJĘ W RUMUNII

KRYTERIUM OCENY	PUNKTACJA	MAKSYMALNA PUNKTACJA
1. Ocena HTA – wartość dodana w klasyfikacji HAS		
1.1 Poprawa klinicznej wartości dodanej na poziomie 1 - duża lub znaczna poprawa wg HAS	15	15
1.2 Poprawa klinicznej wartości dodanej na poziomie 1 - umiarkowana lub drobna poprawa wg HAS	7	
2. Ocena HTA – efektywność kosztowa		
2.1 Pozytywna rekomendacja agencji HTA w Wielkiej Brytanii (NICE/SMC), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	15	15
2.2 Pozytywna rekomendacja agencji HTA w Wielkiej Brytanii (NICE/SMC) z ograniczeniami w odniesieniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego	7	
2.3 Bezwarunkowa pozytywna rekomendacja agencji HTA w Niemczech zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	15	15
2.4 Warunkowa pozytywna rekomendacja agencji HTA w Niemczech z ograniczeniami w odniesieniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego	7	
3. Refundacja w państwach UE / Pozytywna ocena raportu z rzeczywistego stosowania leku		
3.1 Refundacja w co najmniej 14 państwach UE	25	25
3.2 Refundacja w 8–13 państwach UE	20	
Refundacja w 37 państwach UE	10	
Refundacja w mniej niż 3 państwach UE	0	
Pozytywna ocena raportu rzeczywistej praktyki terapeutycznej dla leku (minimum rok, stosowanie leku w Rumunii)	45	45
4. Koszty terapii w zestawieniu z refundowanymi komparatorami		
4.1 Zastosowanie leku generuje >5% oszczędności	30	30
4.2 Zastosowanie leku jest neutralne dla budżetu (+/- 5%)	15	
4.3 Zastosowanie leku generuje dodatkowe koszty >5%	0	

TABELA 30. KRYTERIA OCENY DLA LEKU O STATUSIE LEKU SIEROCEGO PRZYZNANYM PRZEZ EMA

KRYTERIUM	LICZBA PUNKTÓW	MAKSYMALNA PUNKTACJA
Technologia ma status leku sierocego przyznawany przez EMA	55	55
Liczba państw UE, w których technologia jest refundowana	-	-
14–27	25	25
8–13	20	
3–7	10	
0–2	0	

W przypadku leków o statusie sierocym przyznany przez EMA kryterium warunkowej refundacji (60 pkt) spełnia każdy preparat, który jest refundowany w co najmniej 3 państwach UE, a kryterium bezwarunkowej spełnia każda interwencja, która jest refundowana w co najmniej 14 państwach UE.

Odrębny system punktowy został także wprowadzony dla leków stosowanych w chorobach rzadkich lub o w chorobach o wyjątkowo ciężkim przebiegu, w sytuacji, gdy leki te są jedyną dostępną opcją terapeutyczną (Tabela 31). Skala ta może być zastosowana w między innymi w przypadku leku, który nie ma przyznanego przez EMA statusu leku sierocego, jednak w zakresie konkretnego wskazania refundacyjnego spełnia kryteria leku sierocego zdefiniowane przez EMA (a więc jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego przewlekły ubytek zdrowia i występujący u nie więcej niż 5 na 10 000 osób w UE).

W Rumunii również obowiązuje zasada ratunkowego dostępu do technologii medycznych oraz zasada zaspokojenia wyjątkowych potrzeb klinicznych (dla określonych chorych lub grup chorych) – dotyczy to leków niedopuszczonych do obrotu w Rumunii lub z czasowo ograniczonym dostępem. Funkcjonuje ponad-

to narodowy program diagnostyki i leczenia chorób rzadkich (zaktualizowany w 2014 roku o 17 nowych częsteczek) [179–182].

14.12. Stany Zjednoczone Ameryki Północnej



W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej instytut ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) opracował specyficzne dla leków sierocych kryteria oceny leków. Rekomendacje instytutu ICER nie są wiążące dla ubezpieczycieli.

Instytut ICER prowadzi analizę dowodów klinicznych według standardowego schematu (ang. *The Evidence Rating Matrix*). W przypadku leków ultrasierocych dopuszcza się jednak występowanie pewnych niepewności związanych ze specyfiką chorób rzadkich, tj. możliwość (lub jej brak) wykonania badań randomizowanych, występowanie w badaniach surogatowych punktów końcowych, dostępność długoterminowych danych o bezpieczeństwie leczenia, utrzymanie się efektu zdrowotnego w czasie, możliwość porównania technologii medycznej z historyczną grupą kontrolną. W ocenie analizy ekonomicznej poczyniono szereg zmian (względem podejścia standardowego), dostosowując proces do specyfiki chorób rzadkich,

TABELA 31. KRYTERIA OCENY DLA LEKU O STATUSIE LEKU SIEROCEGO PRZYZNANYM PRZEZ EMA

KRYTERIUM OCENY	PUNKTACJA	MAKSYMALNA PUNKTACJA
1. Ocena HTA – wartość dodana w klasyfikacji HAS		
1.1 Poprawa klinicznej wartości dodanej na poziomie 1 - duża lub znaczna poprawa wg HAS	15	15
1.2 Poprawa klinicznej wartości dodanej na poziomie 1 - umiarkowana lub drobna poprawa wg HAS	7	
2. Ocena HTA – efektywność kosztowa		
2.1 Pozytywna rekomendacja agencji HTA w Wielkiej Brytanii (NICE/ SMC), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	15	15
2.2 Pozytywna rekomendacja agencji HTA w Wielkiej Brytanii (NICE/ SMC) z ograniczeniami w odniesieniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego	7	
2.3 Bezwarunkowa pozytywna rekomendacja agencji HTA w Niemczech zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	15	15
2.4 Warunkowa pozytywna rekomendacja agencji HTA w Niemczech z ograniczeniami w odniesieniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego	7	
3. Refundacja w państwach UE / Pozytywna ocena raportu z rzeczywistego stosowania leku		
3.1 Refundacja w co najmniej 14 państwach UE	25	25
3.2 Refundacja w 8–13 państwach UE	20	
Refundacja w 37 państwach UE	10	
Refundacja w mniej niż 3 państwach UE	0	
Pozytywna ocena raportu rzeczywistej praktyki terapeutycznej dla leku (minimum rok, stosowanie leku w Rumunii)	45	45
Choroba rzadka lub choroba o bardzo ciężkim przebiegu		
4.1 Oceniany lek jest jedyną opcją terapeutyczną a oczekiwana długość życia krótsza niż 12 miesięcy	10	30
4.2 Oceniany lek jest jedyną opcją terapeutyczną a jego zastosowanie wydłuża oczekiwaną długość życia średnio o co najmniej 3 miesiące	10	
4.3 Oceniany lek spełnia kryteria leku sierocego zdefiniowane przez EMA	10	

NICE - Agencja HTA w Anglii (National Institute for Health and Care Excellence).

np. akceptowanie wyższego niż standardowy progu opłacalności kosztowej, nadawanie wag dodatkowym korzyściom ze stosowania technologii medycznej, akceptowanie perspektywy społecznej (gdy koszty pośrednie są istotne), tworzenie przeglądów pozwalających na mapowanie surogatów na twarde punkty końcowe, czyli miary jakości życia (o ile jest taka konieczność). W całym procesie oceny technologii medycznych brana jest pod uwagę zarówno opi-

nia ekspertów klinicznych, jak grup pacjentów, producentów leków i płatników [82, 190–194].

14.13. Węgry

Na Węgrzech nie wprowadzono odrębnych regulacji w zakresie oceny i refundacji leków sierocych. Chorzy mogą otrzymać leczenie (oprócz klasycznej refundacji) w ramach pro-



cedury ratunkowego dostępu (ang. *compassionate use* – najczęściej stosowana), a także w ramach programu indywidualnego dostępu chorych do leków (nieobjętych standardową procedurą refundacyjną) [32, 33, 179].

Warto zaznaczyć, że do oceny zasadności stosowania szpitalnych technologii medycznych wykorzystuje się na Węgrzech analizę wielokryterialną [34]. Do wniosku o refundację danej technologii medycznej oprócz analizy MCDA dołącza się też pełny raport HTA – wraz z oszacowaniem wyniku opłacalności oraz szczegółową analizą kosztów.

W analizie wielokryterialnej branych jest pod uwagę 6 kryteriów (Tabela 32): priorytety zdrowotne, nasilenie choroby, równy dostęp do leczenia, efektywność kosztowa, jakość życia, wpływ na budżet, jakość opieki zdrowotnej w kraju i stosowanie technologii za granicą. Wyboru tych kryteriów oraz przypisania im wag dokonano w wyniku oficjalnego procesu administracyjnego, w którym wzięli udział przedstawiciele płatnika publicznego, Ministra Zdrowia, ekspertów klinicznych i farmakoeconomistów.

TABELA 32. KRYTERIA I ICH WAGI STOSOWANE DO OCENY SZPITALNYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH NA WĘGRZECH

KRYTERIA	MAKSYMALNA PUNKTACJA DLA GŁÓWNEJ KATEGORII	WAGI CZĄSTKOWE
Priorytety zdrowotne	20	
Programy zdrowotne		6
Priorytety polityki zdrowotnej		7
Zagregowana korzyść zdrowotna		7
Nasilenie objawów choroby	15	
Choroba zagrażająca życiu (ostre objawy)		13–15
Choroba zagrażająca życiu (przewlekłe objawy)		10–12
Choroba niezagrażająca życiu (ostre objawy)		8–9
Choroba niezagrażająca życiu (przewlekłe objawy)		6–7
Równy dostęp do leczenia	15	
Liczba chorych (mała liczba chorych – mało punktów)		8
Dostępność leczenia (najwyższa liczba punktów dla terapii dostępnej w całym państwie)		7
Analiza kosztów-efektywności, jakość życia	30	
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności		15
Korzyść zdrowotna dla pacjenta		15
Wpływ na budżet	10	
Postrzeganie systemu ochrony zdrowia w kraju i za granicą	10	
Opinia instytucji naukowych i uniwersyteckich		3
Dostępność technologii za granicą		3
Klasyfikacja dowodów związanych z ocenianą technologią		4
Suma	100	

14.14. Wielka Brytania



14.14.1. ANGLIA

Agencja HTA w Anglii (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) wydała wytyczne (zaktualizowane w maju 2017 roku), w których przedstawiono odrębny proces oceny leków wysokospecjalistycznych – HST (ang. *Highly Specialized Technologies*). W dokumencie podkreślono, że zawiera on w szczególności regulacje dotyczące leków stosowanych w chorobach rzadkich (ang. *very rare conditions*) [82, 83, 195].

Rekomendacje dla leków ocenianych w procedurze HST wydaje stworzony w tym celu zespół – *Evaluation Committee* (EC).

Kwalifikacja leku do grupy HST odbywa się na podstawie poniższych kryteriów, z których wszystkie muszą być spełnione:

- » populacja docelowa dla technologii medycznej (w zarejestrowanym wskazaniu) jest na tyle mała, że leczenie będzie skoncentrowane w kilku ośrodkach;
- » populacja docelowa może być zdefiniowana ze względu na parametry kliniczne (a nie np. wyłącznie parametry genetyczne)
- » choroba jest przewlekła i ciężka;
- » oczekuje się, że technologia będzie używana wyłącznie jako świadczenie wysokospecjalistyczne,
- » technologia może się potencjalnie cechować bardzo wysokim kosztem zakupu;
- » technologia może być potencjalnie stosowana w trakcie całego życia chorego;
- » istotna jest potrzeba oceny i wydania rekomendacji dla technologii medycznej na szczeblu centralnym.

Przy wydawaniu rekomendacji w sprawie zasadności refundacji leku z grupy HST, brane są pod uwagę wszystkie dostępne dane, tj. zarówno badania kliniczne (badania obserwacyjne, studia przypadków), jak i doświadczenie opiekunów chorych oraz opinie ekspertów klinicznych. W ocenie brane są również pod uwagę następujące czynniki:

- » przebieg choroby:
 - › wpływ na jakość życia opiekunów,
 - › obciążenie chorobą i stopień niepełnosprawności chorych stosujących dostępne opcje terapeutyczne,
 - › dostępność i rodzaj stosowanych obecnie dostępnych opcji terapeutycznych,
- » skuteczność kliniczna:
 - › stopień korzyści zdrowotnych dla chorych i ewentualnie ich opiekunów,
 - › zróżnicowanie osiągniętych efektów zdrowotnych w populacji chorych,
 - › siła dowodów klinicznych (i ewentualna rola wytycznych w jej kształtowaniu),
 - › zasady kontynuacji leczenia
- » relacja korzyści do kosztów stosowania (ang. *value for money*)
 - › inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
 - › umowy dzielenia ryzyka i inne mechanizmy wpływające na zwiększenie dostępności leczenia dla chorych (ang. *patient access schemes*),
 - › zasoby konieczne do zastosowania nowej technologii, między innymi wielkość wpływu na budżet płatnika,
- » inne niż bezpośrednie korzyści kliniczne wynikające z zastosowania technologii medycznej
 - › ewentualne istotne korzyści pozakliniczne,
 - › wielkość ewentualnych kosztów (oszczędności) ponoszonych z perspektywy społecznej i pacjentów,

- › możliwość uzyskania długoterminowych korzyści dla płatnika w zakresie badań i innowacyjności,
- › wpływ technologii na zdolność systemu ochrony zdrowia do dostarczania specjalistycznych usług,
- › potrzeba zapewnienia wykwalifikowanego personelu medycznego i infrastruktury (w tym konieczne szkolenia dla personelu medycznego).

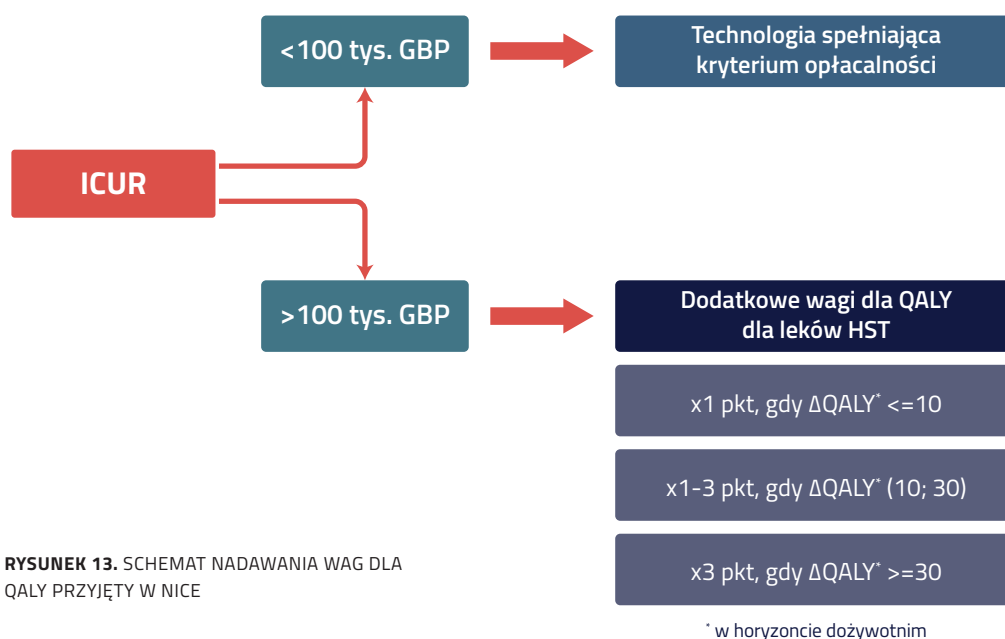
Zespół EC, oprócz wydania rekomendacji w sprawie zasadności refundacji, skupia się również na określeniu kryteriów (reguł) umożliwiających chorym kontynuację leczenia [197].

Jednym z kryteriów mających wpływ na rekomendację EC jest współczynnik inkrementalny, współczynnik kosztów-efektywności, w którym jako efekt zdrowotny przyjmuje się QALY. Do oszacowania współczynnika QALY stosowane są standardowe zasady (zdefiniowane w 2013 roku, analogiczne jak dla wszystkich technologii medycznych), jednak w ocenie dopuszcza się występowanie większej niepewności w modelu niż dla leków stosowanych

w chorobach powszechnych. Zaleca się wykorzystanie w modelu wszystkich dostępnych danych oraz określenie prawdopodobieństw tego, że w praktyce klinicznej osiągnięte zostaną efekty wskazane w modelu [83, 197].

W przypadku oceny leków z grupy HTS dopuszcza się również zastosowanie innych stóp dyskontowych niż dla leków stosowanych w chorobach powszechnych (1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich; 3,5% w przypadku leków w chorobach powszechnych) [196].

NICE przyjmuje ponadto, że lek z grupy HST spełnia kryterium opłacalności kosztowej, jeśli współczynnik kosztów-użyteczności ma wartość poniżej 100 000 GBP (5-krotna wartość standardowego progu opłacalności). Jeżeli wartość ICUR przekracza ten próg opłacalności, wartość QALY mnożona jest przez odpowiednie wagi z zakresu 1–3, w zależności od uzyskiwanego efektu zdrowotnego. Możliwości przypisania wag dla QALY przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 13) [198].



W rekomendacji EC może być również przewidziana potrzeba stworzenia dodatkowych mechanizmów zabezpieczających niepewności związane z efektem zdrowotnym

Na dzień przygotowywania niniejszej analizy (24.03.2020) w procedurze NICE dedykowanej lekom HST rekomendacje wydano dla 12 leków [205].

14.14.2. SZKOCJA

Od 2014 roku w Szkocji obowiązują odrębne regulacje dedykowane lekom sierocym i tym stosowanym u schyłku życia (ang. *end of life treatment*). W procesie ubiegania się o refundację określono dla tych leków dwie dodatkowe ścieżki:

1. dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i u schyłku życia;
2. dla leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich.

W pierwszym przypadku podmiot odpowiedzialny składa standardowy wniosek o refundację technologii medycznej. Lek jest następnie oceniany w agencji HTA (*New Drugs Committee*, NDC) według klasycznych kryteriów (jak dla chorób powszechnych). Jeżeli rekomendacja w sprawie zasadności refundacji dla leku jest negatywna, podmiot odpowiedzialny może wnioskować o włączenie w proces wydawania decyzji o refundacji konsultacji z grupą pacjentów i klinicystów (*Patient and Clinical Engagement*, PACE). Celem takiego spotkania jest wskazanie wartości dodanej leku (korzyści ze stosowania leku) z punktu widzenia chorych i klinicystów, która mogła nie zostać ujęta w standardowej ocenie farmakoekonomicznej. Ustalenia spotkania PACE są kluczowym czynnikiem dla decyzji refundacyjnej [82, 200, 201].

Odrębne podejście zostało wprowadzone dla leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich.

Przyjęto następującą definicję leku ultrasierocego:

- » jest to lek stosowany w jednostce chorobowej występującej z częstością nie większą niż 1:50 000 mieszkańców;
- » lek posiada status leku sierocego w EMA;
- » choroba jest przewlekła i istotnie postępująca, o ciężkim przebiegu;
- » choroba wymaga zastosowania wysokospecjalistycznego leczenia.

W sytuacji, gdy lek ultrasierocy zostanie przez SMC uznany za klinicznie efektywny, będzie on warunkowo refundowany przez płatnika publicznego przez 3 lata, w trakcie których gromadzone będą rzeczywiste dane na temat jego efektywności. Po tym czasie SMC dokona ponownej oceny zasadności finansowania leku z budżetu płatnika publicznego. Może wówczas podjąć decyzję o kontynuacji refundacji [199, 206].

Na Rysunku 14 przedstawiono schemat postępowania w omawianej procedurze.

Pierwszym etapem oceny leku według nowej procedury, trwającym około 8 tygodni, jest potwierdzenie jego statusu jako leku ultrasierocego. Firmy farmaceutyczne mogą wnioskować o walidację statusu leku ultrasierocego za pomocą zdefiniowanego formularza. Zachęca się, aby wnioski składać możliwie najwcześniej, najlepiej jeszcze przed pozytywną opinią CHMP (Komisja ds. produktów medycznych dla ludzi, *Committee for Human Medicinal Products*). Dopiero po nadaniu technologii medycznej statusu leku ultrasierocego



RYSUNEK 14. SCHEMAT POSTĘPOWANIA SMC W PROCEDURZE DLA LEKÓW ULTRASIEROCYCH [199]

podmiot odpowiedzialny może złożyć wniosek o objęcie finansowaniem w ramach odrębnej procedury.

Po otrzymaniu pozytywnej opinii od CHMP podmiot odpowiedzialny może złożyć wniosek o objęcie leku refundacją w ramach procedury dedykowanej technologiom ultrasierocym. Na podstawie dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny dokonywana jest wstępna ocena leku (*Initial Assessment*), trwająca około 18 tygodni. Na tym etapie SMC ocenia charakter choroby, bezpośrednie korzyści zdrowotne z prowadzonej terapii, wszelkie pośrednie korzyści z prowadzonej terapii, relację korzyści do kosztów stosowania (ang. *value for money*) oraz koszt terapii. W procesie tym wymagana jest analiza wpływu na budżet oraz analiza ekonomiczna, przy czym oszacowanie QALY nie jest konieczne. Koniecznym jest natomiast zaproponowanie PAS (*Patient Access Scheme*). Dopuszcza się oszacowanie współczynnika kosztów-efektywności, w którym za miarę efektu zdrowotnego można przyjmując naturalne dla danej jednostki chorobowej mierniki skuteczności leczenia. Można także przedstawić analizę kosztów-konsekwencji

w sytuacji, gdy w opinii podmiotu wnioskującego o refundację zasadne jest pokazanie korzyści w zakresie więcej niż jednego efektu zdrowotnego i jednocześnie te złożone korzyści nie są odpowiednio wyrażane w jednostkach QALY. Zarówno w analizie kosztów-efektywności, jak i kosztów-konsekwencji dopuszcza się (w analizie wrażliwości) przyjęcie szerszej perspektywy niż płatnika publicznego. Umożliwia to uwzględnienie w analizach np. wydatków ponoszonych przez pacjentów i ich opiekunów, kosztów pośrednich (utraczone dochody), a także jakości życia osób opiekujących się chorymi. Wniosek o refundację w ramach procedury dla leków ultraradkich wymaga opisanie leku w ramach kilku przyjętych ogólnych kategorii (Tabela 33). Ten etap procesu kończy się publikacją raportu na stronie SMC [123]. Jak dotąd, na stronie SMC opublikowano dwa takie raporty – dla technologii ultrasierocych Crysvisa oraz Luxturna [207, 208].

Wniosek o refundację w ramach procedury dla leków ultraradkich wymaga opisanie leku w optyce kilku przyjętych ogólnych kategorii (Tabela 33).

TABELA 33. SEKCJE FORMULARZA WNIOSKU O REFUNDACJĘ DLA LEKU ULTRASIEROCEGO - SZKOCJA

KRYTERIUM	WYMAGANE INFORMACJE
Przebieg (charakterystyka) choroby	» Opis objawów i przebiegu choroby leczonej » Wpływ choroby na ogólne funkcjonowanie pacjenta i rodziny/opiekunów » Zakres dostępnych opcji terapeutycznych i ich ograniczenia, poziom niezaspokojonych potrzeb w kontekście szkockiego systemu ochrony zdrowia
Wpływ nowej technologii medycznej	» Skuteczność kliniczna » Bezpieczeństwo » Skuteczność praktyczna » Przedstawienie zakresu korzyści dla pacjentów i wynikających z kontynuacji leczenia u chorych
Koszty świadczeń medycznych i społecznych	» Wpływ na budżet płatnika » Wpływ na budżet organizacji innych niż płatnik publiczny » Określenie głównych niepewności i ograniczeń dla oszacowań wpływu na budżet
Relacja kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	» Przedstawienie wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-konsekwencji » Określenie głównych niepewności i ograniczeń dla analizy opłacalności
Korzyści ze stosowania technologii inne niż bezpośrednie efekty zdrowotne	» Korzyści zdrowotne polegające na umożliwieniu chorym uczestniczenia w życiu społecznym, poprawie życia rodzinnego, kontynuacji edukacji itp. » Wpływ na jakość życia opiekunów » Podsumowanie analizy opłacalności z uwzględnieniem szerszej perspektywy niż płatnika publicznego, jeśli była przeprowadzona » Wpływ na organizację świadczeń zdrowotnych (personel, infrastruktura, szkolenia)

Po opublikowaniu raportu z oceny wstępnej, podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do gromadzenia (według zdefiniowanego planu) danych o skutkach zdrowotnych i finansowych prowadzonego leczenia dla chorych i ich opiekunów, przez okres nie dłuższy niż 3 lata. Po tym czasie koniecznym jest złożenie zaktualizowanej dokumentacji refundacyjnej, która podlegać będzie ponownej ocenie przez SMC. Jeżeli ocena zasadności refundacji leku będzie pozytywna, lek będzie mógł być rutynowo refundowany przez płatnika publicznego [206].

- » lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby (pierwszą skuteczną terapią w danym wskazaniu);
- » istniejące dotychczas opcje terapeutyczne są niesatysfakcjonujące;
- » lek charakteryzuje się lepszym wskaźnikiem korzyści-ryzyka niż dotychczasowe opcje terapeutyczne;
- » lek niesie za sobą korzyści społeczno-ekonomiczne [28].

Ocena według powyższych kryteriów jest prowadzona przez Komisję ds. Naukowo-Technicznych oraz Komisję ds. Ustalania Cen i Refundacji. Obie te komisje są organami doradczymi dla Włoskiej Agencji Leków. Rozpatruje się także wpływ na budżet płatnika publicznego oraz efektywność kosztową. Należy zaznaczyć, że leki sieroce bardzo często odpowiadają na niezaspokojone potrzeby chorych, w związku z czym większość tych leków jest obecnie refundowana [28].

14.15. Włochy

We Włoszech leki sieroce podlegają tym samym zasadom oceny i podejmowania decyzji refundacyjnych, co wszystkie inne leki [151]. Aby podjęta została pozytywna decyzja w sprawie refundacji, spełnione musi być co najmniej jedno z następujących kryteriów:



Przykład zastosowania MCDA we Włoszech

W Lombardii, jednym z regionów Włoch, rząd postanowił wdrożyć MCDA jako narzędzie uzupełniające i wzmacniające program oceny technologii medycznych. W tym celu Departament ds. Opieki Zdrowotnej zaadaptował model EVIDEM oraz EUnetHTA Core Models. Do celów stosowania MCDA wyznaczono komisję składającą się z ekspertów, której decyzja jednak nie jest ostateczna w kwestii refundacji (płatnik publiczny nie musi jej traktować jako wiążącej) [29, 30].

Każdy członek komisji jest proszony o przyznanie wag (według istotności) dla 8 głównych domen (uproszczona ocena) lub dla 15 bardziej specyficznych kryteriów (pełna ocena leku) – Tabela 34. Wagi są przypisywane z wykorzystaniem bezpośredniej skali o zakresie odpowiednio 1–8 lub 1–15 (1 dla domeny/kryterium o najmniejszym znaczeniu, 8/15 dla domeny/kryterium o największym znaczeniu). Ostateczną wartość otrzymuje się poprzez

obliczenie średniej arytmetycznej z wartości od każdego eksperta [29–31].

Dla każdej ocenianej technologii określa się ponadto na odrębnej skali punktowej poziom, w jaki technologia ta „realizuje” dane kryterium (im więcej punktów – tym większa postrzegana wartość interwencji w porównaniu z komparatorem w zakresie danego kryterium).

Wagi przypisane poszczególnym domenom/kryteriom i poziomy realizacji tych kryteriów są następnie agregowane w jeden wskaźnik (suma iloczynów wag kryteriów i poziomów realizacji tychże).

Pełna ocena leku uwzględnia także analizę jakościową – podsumowanie komentarzy wymaganych od ekspertów przyporządkowującym danej technologii poziom realizacji poszczególnych kryteriów oraz ocenę w kontekście 6 dodatkowych jakościowych kryteriów, nieuwzględnionych w modelu obliczeniowym (Tabela 34).

TABELA 34. KRYTERIA UWZGLĘDNIANE W RAMACH MCDA W LOMBARDII [29–31]

WSTĘPNA OCENA	PEŁNA OCENA – KRYTERIA ILOŚCIOWE	PEŁNA OCENA – KRYTERIA JAKOŚCIOWE
- Ogólne znaczenie (rokowanie w chorobie, wielkość populacji, ogólne cele zdrowotne, jakość dowodów) - Bezpieczeństwo - Skuteczność kliniczna - Skuteczność praktyczna - Aspekty ekonomiczne - Równość w dostępie do leczenia - Aspekty etyczne i społeczne - Aspekty organizacyjne	- Kompletność i spójność raportowanych dowodów - Trafność i ważność dowodów raportowanych wyników - Ciężkość choroby - Liczebność populacji - Interes zdrowia publicznego - Typ świadczenia medycznego - Poprawa bezpieczeństwa - Poprawa skuteczności klinicznej i praktycznej - Poprawa w zakresie wyników raportowanych przez pacjentów - Wytyczne leczenia - Ograniczenia interwencji alternatywnych - Wpływ na budżet - Efektywność kosztowa interwencji - Wpływ na inne wydatki - Zgodność z wymaganiami decydenta	- Wydolność systemu finansowania - Równość dostępu - Potrzeby zdrowotne - Presja społeczna - Kontekst historyczny i polityczny - Możliwości organizacyjne

Ocena z wykorzystaniem opisanego modelu MCDA została prowadzona w Lombardii w 2012 roku. Jest obecnie adaptowana przez inne rejony Włoch, a także w skali całego kraju. Ostatnio do ustawy dotyczącej ustalania

priorytetów w dziedzinie wyrobów medycznych dodano zalecenie odnośnie do stosowania MCDA, podkreślając realną wartość tego podejścia jako wsparcia dla HTA, podejmowania decyzji i komunikacji z interesariuszami [29].

The background is a dark blue-grey color. It features a complex network of thin, light grey lines that intersect and curve across the page. Scattered throughout are various geometric shapes: small solid circles, larger hollow circles, and some elongated oval shapes. Several numerical values are placed near the lines and shapes, including '30.02', '28.392', '29.993', '35.62', and '39.26'. A prominent, wavy, light grey shape resembling a stylized wave or a series of overlapping lines is positioned horizontally across the middle-right section of the page. In the bottom right corner, there is a small cluster of vertical lines of varying heights, resembling a bar chart or a signal waveform.

Załączniki

Załącznik 1

Protokół do badania preferencji dotyczących kryteriów stosowanych w MCDA

Cel

Celem badania jest określenia preferencji w zakresie istotności czynników / kryteriów wpływających na decyzje dotyczące refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich. Oczekiwanym efektem badania będzie przypisanie wag istotności do listy kryteriów w MCDA, według których powinny być oceniane leki sieroce.

Grupa docelowa

Zespół ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich:

Przewodniczący: Wiceminister Zbigniew Król

Zastępca przewodniczącego: prof. dr hab. Katarzyna Kotulska- Jóźwiak, kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”.

Członkowie Zespołu:

- » prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- » prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Sąsiadek – Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej,
- » prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej,
- » prof. dr hab. n. med. Piotr Czauderna – Koordynator sekcji Narodowej Rady Rozwoju,
- » prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik – Kierownik Oddziału Klinicznego Neurologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie,
- » prof. nadzw. dr hab. n. med. Krzysztof Jamrozik – Przewodniczący Zespołu Diagnostyczno - Leczniczego „Szpiczaki” w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii,
- » prof. dr hab. n. med. Piotr Socha – Zastępca Dyrektora w Instytucie „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”,
- » prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec – Dyrektor Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum,
- » prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski – Kierownik Kliniki, Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
- » Tomasz Grybek – Prezes Zarządu Fundacji Bohater Borys,

- » trzech przedstawicieli Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich – ORPHAN: Mirosław Zieliński - Prezes, Michał Leonard Materkowski - Członek Zarządu
- » Magdalena Bem-Andrzejewska, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego,
- » Krzysztof Michałkiewicz, Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej,
- » Gabriela Sujkowska, Dyrektor Wydziału Taryfikacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,
- » trzech przedstawicieli Narodowego Funduszu Zdrowia,
- » Dominika Sobieniecka, Departament Analiz i Strategii w Ministerstwie Zdrowia,
- » Przemysław Bonek Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji, Wydział Refundacyjny.

Kryteria oceny leku

Zastosowane kryteria i odpowiedzi, wraz z objaśnieniami, przedstawiono w rozdziale 9.

Program

Do wykonania badania wykorzystana zostanie metoda PAPRIKA (*Potentially All Pairwise RanKings of all possible Alternatives*). Jest to narzędzie opracowane przez firmę 1000minds, umożliwiające przypisanie wag do kryteriów, zgodnie z którymi podejmuje się decyzje. Pełny opis oprogramowania znajduje się pod poniższym adresem: <https://www.1000minds.com/about/paprika>.

Zaproszenie do udziału

Z każdym z członków Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich zostanie przeprowadzona rozmowa telefoniczna, w celu przedstawienia założeń projektu oraz otrzymania danych kontaktowych mogących posłużyć do współpracy.

Po wstępnej rozmowie telefonicznej wysłane zostały do respondentów wiadomości, zawierające opis badania, instrukcję postępowania oraz link do programu PAPRIKA, za pomocą którego przeprowadzone zostanie badanie.

W przypadku niezyskania odpowiedzi od członków zespołu poszukiwane będzie zastępstwo w postaci równie uznanych ekspertów tej samej dziedziny, co osoba zastępowana.

Załącznik 2

Instrukcja do ankiety

Szanowni Państwo!

Bardzo dziękujemy za zgodę na udział w badaniu. Projekt ma na celu określenie ważności poszczególnych aspektów przy ocenie leków w chorobach rzadkich, aby docelowo wspomóc decyzje dotyczące refundacji. Opinia Państwa, jako osób znających specyfikę chorób rzadkich, jest dla nas szczególnie ważna.

Ankieta jest anonimowa w tym znaczeniu, że nie będą podawane dane pozwalające na zidentyfikowanie odpowiedzi konkretnego respondenta, tj. przedstawiane będą dane zagregowane, zaś odpowiedzi indywidualne będą podawane jedynie w sposób zanonimizowany.

Według przeprowadzonych przez nas badań pilotażowych wynika, że wypełnienie ankiety zajmuje do godziny i z pewnością wymaga skupienia i zaznajomienia się z niniejszą instrukcją. Poniżej przedstawiamy podstawowe informacje dotyczące przebiegu badania.

Analiza zebranych danych zostanie przeprowadzona metodą PAPRIKA, jedną z najnowszych metod badania preferencji, opartą na wynikach opublikowanych badań naukowych (por. Hansen P., Ombler F., A new method for scoring additive multi-attribute value models using pairwise rankings of alternatives. *Journal of Multi-Criteria Decision Analysis*, 2008, 15 (3-4): 87-107).

Raz jeszcze serdecznie prosimy o pomoc i z góry za nią dziękujemy!

KWESTIE TECHNICZNE

Prosimy o wejście na adres internetowy podany w mailu z niniejszą instrukcją i zarejestrowanie się. Rejestracja jest konieczna, aby umożliwić wznowienie ankiety w przypadku przerwania.

Po zarejestrowaniu się otrzymają Państwo z systemu 1000minds.com mail, tym razem z indywidualnym adresem internetowym strony, z Państwa ankietą. Jeśli w trakcie wypełniania ankiety będą Państwo musieli zrobić przerwę lub połączenie ulegnie przerwaniu, będą Państwo mogli wznowić badanie, korzystając z tego adresu.

Konstrukcja ankiety

Każde pytanie polega na porównaniu dwóch sytuacji/wariantów, tj. dwóch hipotetycznych leków w dwóch różnych populacjach pacjentów. Prosimy Państwa o wskazanie, w której z tych hipotetycznych sytuacji udostępnienie leku jest **bardziej zasadne** (przez kliknięcie opcji *this one*, por. grafika poniżej). Jeśli uważają Państwo, że leki powinny być udostępnione w obu sytuacjach, prosimy o wskazanie jednej z nich – w której zasadność udostępnienia jest większa. Analogicznie, jeśli uważają Państwo, że leki nie powinny być dostępne w żadnej z nich, prosimy o wskazanie jednej – w której zasadność udostępnienia jest większa.

Przy udzielaniu odpowiedzi prosimy kierować się swoimi przekonaniem na temat pożądanego sposobu funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Polsce (a nie np. faktycznymi obecnymi zasadami, polityką Państwa pracodawcy, wyobrażonymi opiniami środowiska czy polityczną poprawnością). Zależy nam na poznaniu Państwa opinii.

W badaniu standardowo oba warianty scharakteryzowane są jedynie za pomocą dwóch aspektów, tych samych dla porównywanych wariantów, np. efektu i bezpieczeństwa porównywanych leków. Upraszczając (faktyczne pytania są nieco bardziej złożone i bardziej precyzyjne), mogą Państwo być proszeni o dokonanie wyboru w sytuacji przedstawionej na grafice poniżej. Oczywiście, aby pytanie nie było trywialne, jedna cecha będzie najprawdopodobniej skłaniała do wybrania jednego wariantu, a druga do wybrania drugiego.

W pytaniach wiele cech sytuacji jest pominiętych (np. w przykładowym pytaniu poniżej brakuje informacji o ciężkości choroby, koszcie, itd.). Prosimy, aby Państwo każdorazowo założyli, że te brakujące cechy są takie same w obu wariantach (tj. dostępne warianty różnią się tylko podanymi cechami). Jeśli pomoże to Państwu udzielić odpowiedzi, prosimy dopowiedzieć sobie jakieś wartości tych pominiętych cech (identyczne dla obu wariantów).

Jeśli uważają Państwo, że zasadność udostępnienia leków w obu sytuacjach jest identyczna, prosimy o wybranie opcji *they are equal*.

Jeśli nie są Państwo w stanie udzielić odpowiedzi, prosimy o wybranie opcji *skip this question for now*. Pytanie to może powrócić w dalszej części badania, ale po rozważeniu innych wyborów być może będzie Państwu łatwiej udzielić odpowiedzi.

Zachęcamy Państwa do niewybrania opcji *this combination is impossible*. W przypadku błędnego wskazania, można skorzystać z opcji cofnięcia odpowiedzi (*undo last decision*).

CECHY CHARAKTERYZUJĄCE WARIANT

Aby zagwarantować zrozumienie opisu wariantów, poniżej przedstawiamy opis cech występujących w badaniu (w każdym pytaniu występują tylko dwie z nich). Cechy te wybrano na podstawie przeglądu literatury i rozwiązań

Efekt leczenia
duży

 Bezpieczeństwo
małe

this one

OR

Efekt leczenia
mały

 Bezpieczeństwo
duże

this one

this combination is impossible

they are equal

skip this question for now »

stosowanych w innych krajach. Być może uznają Państwo, że zasadne byłoby rozważenie innych cech. Badanie wymaga jednak ujednolicenia kwestionariusza między respondentami, więc prosimy o udzielenie odpowiedzi dla cech zdefiniowanych poniżej.

Efekt terapeutyczny nowej terapii

Efekt mierzony jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia (bez doprecyzowywania, czy jest to np. leczenie ukierunkowane, czy objawowe, czy też brak jakiegokolwiek leczenia, tj. naturalny przebieg choroby). Innymi słowy – efekt wyraża, ile pacjenci uzyskają dodatkowo w porównaniu do stanu obecnego.

Efekt mierzony jest w tzw. latach życia w pełnym zdrowiu. Rok życia w pełnym zdrowiu to rok życia bez żadnych problemów zdrowotnych lub np. dwa lata życia w stanie o pogorszonej jakości życia związanej ze zdrowiem.

Efekt terapeutyczny może zatem być uzyskiwany poprzez wydłużenie życia, poprawę jego jakości lub połączenie obu tych rzeczy. Wydaje się, że najłatwiej będzie Państwu odpowiadać, jeśli lata życia w pełnym zdrowiu będą Państwo rozumieć dosłownie, tj. jako lata życia spędzone bez jakichkolwiek problemów zdrowotnych.

ROKOWANIE DLA NAJLEPSZEGO OBECNIE STOSOWANEGO LECZENIA

Cecha ta wyraża rokowanie przy założeniu, że rozważany nowy lek nie zostanie udostępniony. Jest to zatem rokowanie dla obecnie dostępnego najlepszego stosowanego sposobu postępowania (znow – aktywnego leczenia, leczenia objawowego lub naturalnego przebiegu choroby).

Rokowanie także wyrażono latami życia w pełnym zdrowiu.

Dostępność ukierunkowanego leczenia

Cecha ta dotyczy zagadnienia, czy obecnie – przed udostępnieniem rozważanego leku – chorym oferowane jest ukierunkowane leczenie.

Prosimy pamiętać, że jest to odrębna cecha od rokowania. Tzn. mogą być Państwo proszeni o porównanie dwóch wariantów, z których w jednym dostępne jest ukierunkowane leczenie, a w drugim – nie. Jeśli informacja o rokowaniu nie jest podana w opisie tych wariantów, prosimy o przyjęcie, że rokowanie jest identyczne (pomimo różnic w dostępności ukierunkowanego leczenia, ta identyczność może wynikać z faktu, że w obu wariantach rozważamy różne choroby).

Bezpieczeństwo nowej terapii

Bezpieczeństwo mierzone jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia.

Populacja objęta leczeniem

Rozważamy dwie możliwości – leczona jest populacja mieszana lub w większości dzieci.

Efekt stosowania nowej terapii na funkcjonowanie rodziny/opiekunów

Efekt mierzony jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia.

Średni roczny koszt stosowania nowej terapii

Koszt mierzony jest w odniesieniu do najlepszego obecnie dostępnego leczenia (tj. mierzymy wzrost kosztu w wyniku udostępnienia leku). W przypadku terapii stosowanej przewlekłe w celu podtrzymania skuteczności terapeutycznej należy przyjąć koszt rocznej terapii. Przy leczeniu stosowanym jednorazowo, np. którego efekt utrzymuje się 6 lat, koszt terapii należy podzielić przez 6.

Zakończenie ankiety

Po udzieleniu serii odpowiedzi ukażą się wyniki, tj. zidentyfikowane przez model wagi, które reprezentują Państwa decyzje (i ważność poszczególnych cech).

KONTAKT

W przypadku pytań lub uwag prosimy o kontakt:

- » Michał Jakubczyk, tel. XXX XXX XXX, e-mail: xxxxxxxxxx lub
- » Cezary Prusko, tel. XXX XXX XXX, e-mail: xxxxxxxxxx.

Jeśli wątpliwości utrudniają Państwu wiarygodne wypełnienie ankiety, bardzo prosimy o wcześniejszy kontakt.

Załącznik 3

Pismo do MZ w sprawie oceny preferencji przedstawicieli Zespołu do spraw Chorób Rzadkich

Warszawa, 18.04.2019 r.

Szanowny Pan
Zbigniew Król
Podsekretarz Stanu
w Ministerstwie Zdrowia

Dotyczy: projektu opracowania metodyki wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA) w obszarze nieonkologicznych chorób rzadkich

Bardzo dziękujemy za spotkanie w dniu 16 kwietnia br., w trakcie którego mieliśmy możliwość przedstawienia projektu dotyczącego opracowania metodyki wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA, ang. *multiple-criteria decision analysis*) w obszarze nieonkologicznych chorób rzadkich.

Zwracamy się do Pana z prośbą o wsparcie projektu i pomoc w zaangażowaniu Przedstawicieli Zespołu do spraw Chorób Rzadkich w projekt. Członków Zespołu chcielibyśmy uprzejmie poprosić o wyrażenie opinii w badaniach empirycznych mających na celu określenie preferencji grup interesariuszy, które zostaną przedstawione jedynie w sposób zagregowany.

Celem projektu jest stworzenie naukowego narzędzia służącego rzetelnej i transparentnej ocenie zasadności finansowania leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich.

Obecnie nie istnieją odrębne przepisy ani narzędzia służące ocenie zasadności refundacji leków sierocych w Polsce. W dokumencie „Polityka Lekowa Państwa 2018-2022”, podkreślono, iż „w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich warto rozważyć odstępstwo od ogólnie przyjętej procedury oceny leków z zachowaniem [oceny] ich kosztowej efektywności i wpływu na budżet. Rozwiązaniem mogłoby być wprowadzenie dodatkowych narzędzi oceny technologii lekowych. Przykładem mogą być instrumenty oparte o metodę Wielokryterialnej Analizy Decyzyjnej (MCDA)”.

MCDA jest metodą, która już dziś w wielu krajach odgrywa istotną rolę w ocenie leków sierocych, a w sam proces oceny włączani są przedstawiciele różnych grup interesariuszy. Im szersze spektrum włączonych specjalistów, tym ocena ważności włączonych kryteriów jest pełniejsza, dlatego naszą ambicją jest, aby w realizowanym projekcie mogli się wypowiedzieć przedstawiciele bardzo wielu ośrodków biorących udział w podejmowaniu decyzji refundacyjnych w Polsce lub reprezentujących osoby będące potencjalnymi beneficjentami tych decyzji.

Mamy nadzieję, że nasza prośba spotka się z Pana zrozumieniem i będziemy mogli liczyć na wsparcie w realizacji tego badania naukowego.

Załącznik 4

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych osób ankietowanych w ramach badania preferencji dotyczących finansowania leków w chorobach rzadkich

Administrator

Sanofi Aventis Sp. z o.o. (adres siedziby: ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa), jako organizator badania preferencji dotyczących finansowania leków w chorobach rzadkich jest administratorem danych osobowych osób ankietowanych, które zostały zaproszone i wzięły udział w badaniu. Sanofi Aventis Sp. z o.o. (zwana dalej również „Administratorem”) dba aby przetwarzanie danych osób ankietowanych na każdym etapie odbywało się zgodnie z przepisami Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27.04.2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych osobowych), zwanego dalej „RODO”. W związku z powyższym Administrator niniejszym pragnie poinformować Państwa o zasadach przetwarzania danych osobowych uczestników badania.

Uczestnicy badania (osoby ankietowane)

Administrator zaprasza do udziału w badaniu członków Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich.

Źródła pozyskania danych

Administrator uzyskał informacje o członkach Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich (imię i nazwisko oraz wykonywaną funkcję/miejsce pracy) z dostępnych on line materiałów prasowych (<https://pulsmedycyny.pl/powstal-zespol-ds-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich-947583>) w celu zaproszenia członków tego Zespołu do udziału w badaniu, co stanowi prawnie uzasadniony interes Administratora w przetwarzaniu tych danych (podstawa prawna: art.6 ust. 1 lit. f RODO).

Cel badania

Celem badania jest zbadanie preferencji Uczestników w zakresie ważności kryteriów w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich. Administrator zastrzega sobie prawo do publikacji wyników badania (raportu końcowego badania), z wskazaniem iż jego Uczestnikami byli członkowie Zespołu ds. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, jednak bez podawania ich imion, nazwisk lub innych danych identyfikujących oraz bez ujawniania indywidualnych odpowiedzi Uczestników badania.

Podstawa, na której odbywa się przetwarzanie danych osobowych osób ankietowanych

Udział w badaniu i podanie danych osobowych na potrzeby badania jest całkowicie dobrowolne. Jeżeli osoba zaproszona weźmie udział w badaniu będzie to równoznaczne z udzieleniem przez nią zgody na przetwarzanie jej danych osobowych we wskazanych poniżej celach związanych z przeprowadzeniem badania (podstawa prawna:

art. 6 ust. 1 lit. a RODO). Zgoda ta może zostać wycofana w dowolnym momencie, co nie będzie miało wpływu na legalność przetwarzania danych, które miało miejsce zanim została ona wycofana.

Cele przetwarzania danych osobowych

Dane osobowe będą przetwarzane przez Administratora w celu przeprowadzenia badania oraz analizy jego wyników na potrzeby przygotowania wielokryterialnej analizy decyzyjnej w refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich.

Odbiorcy danych

Dostęp do danych osobowych mogą mieć następujący odbiorcy danych:

- » upoważnieni pracownicy Administratora,
- » zewnętrzni usługodawcy (tacy jak dostawcy usług informatycznych, dostawcy usług badawczych, doradczych itp.) – są to podmioty wspierające Administratora w przetwarzaniu danych osobowych i przetwarzający te dane w jego imieniu na podstawie zawartej z Administratorem umowy powierzenia przetwarzania danych osobowych.

W każdym przypadku przekazanie danych osobowych w/w odbiorcom będzie ograniczone wyłącznie do ich niezbędnego zakresu.

Transfer danych do państw trzecich

Niektórzy z powyższych odbiorców danych osobowych mogą znajdować się w krajach spoza Europejskiego Obszaru Gospodarczego (USA, Nowa Zelandia). Decyzją Komisji Europejskiej Nowa Zelandia została uznana jako państwo zapewniające zasadniczo równoważną ochronę danych osobowych z przepisami prawnymi o ochronie tych danych obowiązującymi w EOG i w związku z tym nie wymaga się w tym zakresie dodatkowych zabezpieczeń prawnych. W przypadku USA, które nie zostały zatwierdzone w taki sposób, Administrator zadbał o wdrożenie odpowiednich mechanizmów ochrony danych, w tym zapewnienie, że dostawca usług z USA będący odbiorcą danych osobowych jest związany certyfikatem Tarczy Prywatności UE-USA, co oznacza że zapewnia odpowiedni poziom ochrony danych osobowych. W celu uzyskania dodatkowych informacji można kontaktować się z powołanym przez Administratora Inspektorem Ochrony Danych na adres e-mail: IOD@sanofi.com.

Okres przechowywania danych

Administrator będzie przetwarzał dane osobowe w powyższych celach przez okres:

1. sześciu miesięcy - w przypadku osób zaproszonych, które jednak ostatecznie nie wzięły udziału w badaniu,
2. sześciu miesięcy - w przypadku Uczestników badania, nie dłużej jednak niż do czasu wycofania zgody na przetwarzanie danych osobowych.

Prawa związane z przetwarzaniem danych osobowych

Uczestnik badania może skorzystać wobec Administratora z następujących praw:

- a. prawa do żądania dostępu do swoich danych osobowych i uzyskania informacji na temat ich przetwarzania, a w przypadku gdyby były nieprawidłowe ma prawo do żądania ich sprostowania (zgodnie z art. 15 i 16 RODO),
- b. prawa do żądania ograniczenia przetwarzania jego danych osobowych w sytuacjach i na zasadach wskazanych w art. 18 RODO (Podmiot danych może żądać ograniczenia przetwarzania jego danych osobowych na okres weryfikacji ich prawidłowości lub do czasu rozpatrzenia jego sprzeciwu wobec przetwarzania danych. Prawo to przysługuje także w sytuacji gdy zdaniem podmiotu danych przetwarzanie jego danych

jest niezgodnie z prawem, lecz nie chce on aby dane te zostały od razu usunięte lub w przypadku gdy dane są mu potrzebne dłużej niż zakładał przyjęty okres przetwarzania, z uwagi na kwestie ustalenia lub obrony roszczeń),

- c. prawa do wycofania udzielonej wcześniej zgody na przetwarzanie danych osobowych, co jednak nie będzie miało wpływu na legalność przetwarzania jego danych, które odbywało się w oparciu o tę przesłankę i miało miejsce przed skorzystaniem z prawa do wycofania zgody,
- d. prawa do żądania usunięcia danych zgodnie z art. 17 RODO („prawo do bycia zapomnianym”),
- e. prawa do przeniesienia danych osobowych zgodnie z art. 20 RODO, tj. do otrzymania od Administratora swoich danych osobowych w ustrukturyzowanym, powszechnie używanym formacie nadającym się do odczytu maszynowego (przez komputer), a także do żądania ich przekazania do innego administratora danych; Prawo to dotyczy tylko danych, które zostały dostarczone Administratorowi przez Uczestnika badania i są przetwarzane w postaci elektronicznej;
- f. prawa do wniesienia w dowolnym momencie sprzeciwu wobec przetwarzania jego danych osobowych z przyczyn związanych z jego szczególną sytuacją, w przypadku, gdy dane te są przetwarzane przez Administratora w ramach realizacji swoich prawnie usprawiedliwionych interesów (zgodnie z art. 21 ust. 1 RODO).

Ponadto Uczestnik badania ma prawo wnieść skargę na przetwarzanie jego danych osobowych przez Administratora do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych (adres: ul. Stawki 2, 00-193 Warszawa).

Dane kontaktowe

W sprawach związanych z przetwarzaniem danych oraz realizacją praw przysługujących osobom, których te dane dotyczą można kontaktować się z Administratorem za pośrednictwem działającego u niego Inspektora Ochrony Danych na adres e-mail: IOD@sanofi.com. Korespondencję papierową należy natomiast kierować na adres siedziby Administratora: ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa. Osoba, która złożyła wniosek lub żądanie dotyczące przetwarzania jej danych osobowych, w ramach korzystania z przysługujących jej praw, może zostać poproszona przez Administratora o odpowiedź na kilka pytań związanych z jej danymi osobowymi, które umożliwią weryfikację jej tożsamości.

Spis tabel

Tabela 1.	Wagi punktowe dla poszczególnych poziomów realizacji kryteriów	22
Tabela 2.	Podsumowanie miejsca zastosowania analizy wielokryterialnej w procesach refundacyjnych w wybranych krajach	28
Tabela 3.	Kryteria oceny leków sierocych w proponowanym modelu	36
Tabela 4.	Wybrane kryteria i ich poziomy realizacji MCDA	38
Tabela 5.	Przykład przypisania wag poziomom atrybutów w metodzie SMART	45
Tabela 6.	Przykład przypisania wag atrybutom w metodzie SMART	45
Tabela 7.	Końcowy efekt metody SMART	45
Tabela 8.	Przypisanie wag atrybutom na podstawie rankingu w metodzie SMART	46
Tabela 9.	Idea działania BWS case II	46
Tabela 10.	Porównanie metod identyfikacji preferencji	50
Tabela 11.	Wyniki badania preferencji	57
Tabela 12.	Przykładowe obliczenia w proponowanym modelu MCDA	61
Tabela 13.	Ocena leku Fabrazyme i Replagal wg modelu MCDA – przy założeniu braku dostępności enzymatycznej terapii zastępczej	68
Tabela 14.	Ocena leku Galafold wg modelu MCDA – przy założeniu dostępności enzymatycznej terapii zastępczej	71
Tabela 15.	Ocena leku Cerdelga wg modelu MCDA	77
Tabela 16.	Charakterystyka przeglądów systematycznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej	103
Tabela 17.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	105
Tabela 18.	Model EVIDEM adaptowany do oceny leków sierocych [115] Model główny, ocena jakościowa	109
Tabela 19.	Wybrane najczęściej opisywane kryteria modeli MCDA w publikacjach włączonych do przeglądu	112
Tabela 20.	Definicje poszczególnych kryteriów modeli MCDA w publikacjach włączonych do przeglądu	115
Tabela 21.	Przyporządkowanie kryteriów w proponowanym modelu MCDA i w analizach opartych o model EVIDEM	119
Tabela 22.	Zestawienie wag dla kryteriów w modelu własnym i w przyporządkowanych kryteriach opartych o model EVIDEM w odnalezionych opracowaniach	121
Tabela 23.	Charakterystyka populacji i metody przypisania wag – badania raportujące wyniki oceny preferencji	124
Tabela 24.	Wyniki szczegółowe badania preferencji charakterystyka preferencji poszczególnych ankietowanych	128
Tabela 25.	Podsumowanie rozwiązań dotyczących oceny i refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich i wykorzystania MCDA w wybranych państwach	132
Tabela 26.	System oceny produktów leczniczych w projekcie pilotażowym w Belgii [29, 204]	137
Tabela 27.	Obowiązujący w Bułgarii system oceny produktów leczniczych w celu kwalifikacji na listę refundacyjną [139]	138
Tabela 28.	Kryteria brane pod uwagę w schemacie TVF do oceny dostępu do leków sierocych	143
Tabela 29.	Podstawowe kryteria oceny leku ubiegającego się o refundację w Rumunii	144
Tabela 30.	Kryteria oceny dla leku o statusie leku sierociego przyznany przez EMA	145
Tabela 31.	Kryteria oceny dla leku o statusie leku sierociego przyznany przez EMA	146
Tabela 32.	Kryteria i ich wagi stosowane do oceny szpitalnych technologii medycznych na Węgrzech	147
Tabela 33.	Sekcje formularza wniosku o refundację dla leku ultrasierociego - Szkocja	152
Tabela 34.	Kryteria uwzględniane w ramach MCDA w Lombardii [29–31]	153

Spis rysunków

Rysunek 1.	Kraje, które przyjęły narodową strategię (plan dla chorób rzadkich) wg EUROPLAN 2012-2015	25
Rysunek 2.	Podsumowanie metod oceny leków sierocych w procesach refundacyjnych na świecie.....	26
Rysunek 3.	Uproszczony schemat zależności pomiędzy kryteriami w modelu Evidem	31
Rysunek 4.	Kryteria oceny leków w publikacjach włączonych do przeglądu literatury	33
Rysunek 5.	Zestawienie kryteriów oceny leków sierocych w modelu MCDA	35
Rysunek 6.	Idea metody PAPRIKA.....	48
Rysunek 7.	Wybór grup biorących udział w opracowywaniu metodyki MCDA	53
Rysunek 8.	Propozycja umiejscowienia MCDA w procesie refundacyjnym dla leków sierocych w Polsce.....	82
Rysunek 9.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....	102
Rysunek 10.	Liczba publikacji w tematyce MCDA w chorobach rzadkich z uwzględnieniem roku publikacji	104
Rysunek 11.	Model EVIDEM adaptowany do oceny leków sierocych [115] – model główny, ocena ilościowa.....	110
Rysunek 12.	Ważność kryteriów w ocenie respondentów – ranking preferencji.....	129
Rysunek 13.	Schemat nadawania wag dla QALY przyjęty w NICE.....	149
Rysunek 14.	Schemat postępowania SMC w procedurze dla leków ultrasierocych [199]	151



HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A. 01-625 Warszawa



MAHTA Spółka z o.o.
ul. Modra 90/111, 02-661 Warszawa



HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością sp.k.
ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków



Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa