



Choroby rzadkie

*dostępność terapii: przegląd rozwiązań
i rekomendacje dla Polski*



więcej niż prawo



Niniejszy raport sporządziły firmy:

Domański Zakrzewski Palinka sp. k.

Rondo ONZ 1
Budynek Rondo 1 - 21 piętro
00-124 Warszawa
T: +48 22 557 76 00
F: +48 22 557 76 01
<https://www.dzp.pl/>
E: dzp@dzp.pl

PEX PharmaSequence Sp. z o.o.

ul. Kłobucka 23
02-699 Warszawa
T: +48 22 886-47-15
F: +48 22 638-21-29
<http://www.pexps.pl>

Autorzy:

Ze strony Domański Zakrzewski Palinka:

Marcin Piekłak
Katarzyna Pałka
Kinga Frelas
Katarzyna Rumiancew

Ze strony PEX PharmaSequence:

Tomasz Kietczewski
Ewa Kamińska
Arlen Marciniak
Anna Smaga

Raport sfinansowany przez:

(kolejność alfabetyczna)



CSL Behring



Spis treści

Wstęp	5
Podsumowanie	10
Rozdział I: Wprowadzenie do problematyki chorób rzadkich.....	22
Rozdział II: Terapie w chorobach rzadkich w dokumentach rządowych.....	44
Rozdział III: Praktyka oceny i finansowania terapii w chorobach rzadkich w Polsce	57
Rozdział IV: Podejście do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w wybranych krajach europejskich.....	65
Rozdział V: Dostępność terapii w wywiadach z krajowymi ekspertami	79
Rozdział VI: Podejście do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w Polsce - rekomendacje	84
Bibliografia	104

Wstęp

*Choroby rzadkie nie są
rzadkie*

Choroby rzadkie są wyzwaniem dla społeczeństwa, współczesnej medycyny oraz systemów zabezpieczenia społecznego. Choć określenie „rzadka” sugeruje incydentalność ich występowania, to w Polsce dotkniętych nimi może być ponad 2 mln osób, natomiast w całej Europie liczbę pacjentów szacuje się na blisko 30 mln.

Dotychczas zidentyfikowano i opisano niemal 8 tys. jednostek chorobowych, w których liczba stwierdzonych przypadków jest nie większa niż 5 na 10 tys. mieszkańców, a tym samym, zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, uznaje się je za choroby rzadkie.

*Problematyka chorób
rzadkich jest złożona*

Wraz z rozwojem techniki i nauk biologicznych zwiększa się wiedza o ludzkim ciele i molekularnych mechanizmach jego działania, stąd też każdego roku grupa chorób rzadkich powiększa się o kolejne, nowo rozpoznane choroby.

Komitet Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk (PAN) sformułował specyfikę problemów związanych z chorobami rzadkimi. Specyfika ta wyraża się w licznych podobieństwach, takich jak:

- **ograniczona wiedza wśród lekarzy rodzinnych i specjalistów,**
- **specyfika diagnostyczna** (metody nie są dostępne w większości placówek diagnostycznych, a o ile są dostępne, to nieprawidłowo interpretowane lub przeoczone),
- **specyfika terapeutyczna** (brak zaangażowania firm farmaceutycznych w nieopłacalną produkcję i rozwój nowych leków, niektóre leki nie są w ogóle produkowane (np. występują tylko jako substancja chemiczna, poza oficjalną, dostępną farmakoterapią), a jeśli są udostępnione na rynku - ich koszt jest znacząco wyższy, od większości terapii stosowanych w schorzeniach populacyjnych),
- **specyfika psychospołeczna** (pacjenci i ich rodziny są pozostawieni sami sobie, odczuwają samotność, wyłączenie z życia społecznego, doświadczają niezliczonych przeszkód na skutek próby dopasowania ich niecodziennej sytuacji do istniejących przepisów ogólnych),
- **specyfika organizacyjno-prawna na poziomie państwa** (brak klasyfikacji chorób rzadkich powoduje, że nie są one „widoczne” w systemie opieki

zdrowotnej, podczas gdy większość tych problemów zdrowotnych i wyzwań terapeutycznych można by rozwiązać jedną prostą decyzją organizacyjną - ujednoceniem procedury i sposobu postępowania w przypadku chorób spełniających kryteria choroby rzadkiej) [1].

W jednym opracowaniu niemożliwe, lub niezwykle trudne byłoby szczegółowe przedstawienie całej problematyki dotyczącej pacjentów z chorobami rzadkimi. Stąd, w niniejszym dokumencie, ograniczamy się do jednego zagadnienia jakim jest **dostępność terapii stosowanych w chorobach rzadkich dla polskiego pacjenta**.

Znaczenie dostępności do terapii

*Dostępność terapii jest
kluczowa dla pacjenta
i lekarza*

Wielu pacjentów z chorobami rzadkimi w Polsce żyje obecnie ze świadomością, że na świecie, w Europie, a nawet tuż za naszymi granicami jest już dostępna potrzebna terapia, która może być istotnym wsparciem w ich chorobie. Wspomniane terapie mogą być przyczynkiem do ustąpienia objawów choroby, czynnikiem spowalniającym jej postęp, odsuwającym w czasie niepełnosprawność czy wreszcie wydłużającym lub ratującym życie.

W takich sytuacjach brak rzeczywistej – nie „deklaratywnej” – dostępności do leczenia w Polsce jest wyrazem ograniczania realizacji prawa do ochrony zdrowia oraz ograniczenia w efektywnym dostępie pacjenta do świadczeń, które z tego tytułu mogą mu przysługiwać. Destrukcyjny wpływ na psychikę chorego, poczucie bezsilności najbliższych oraz frustracja lekarzy są elementami składowymi takiej sytuacji.

Dostępność terapii w chorobach rzadkich realizowana jest na kilku poziomach, z czego do głównych można zaliczyć:

- **powstanie terapii** – będącą wynikiem zaangażowania się naukowców w poznanie przyczyn choroby, mechanizmów stojących u jej podstawy oraz w opracowanie substancji czynnych, które po przejściu rygorystycznych procedur będą mogły stać się terapią stosowaną w leczeniu pacjenta oraz kapitału niezbędnego do sfinansowania całości procesu,
- **kosztową dostępność terapii** – terapia dla pacjenta powinna być dostępna w kosztach, które pozwolą mu na skorzystanie z niej; w praktyce – biorąc pod uwagę wymiar finansowy związany z chorobą rzadką oraz koszty terapii –

oznacza to konieczność objęcia terapii całkowitym finansowaniem lub współfinansowaniem ze środków publicznych,

- **lecnicza dostępność terapii** – związana z możliwością otrzymania przez pacjenta terapii, co zarówno związane jest z szybką, efektywną i trafną diagnozą, spełnieniem kryteriów do podania terapii, jak i, w przypadku części jednostek chorobowych, z fizycznym dotarciem pacjenta do ośrodka, w którym taką terapię mógłby mieć wdrożoną.

*Polityka państwa
wpływa na dostępność
terapii*

O ile możliwość wpływania państwa na pierwsze z wymienionych wyżej zagadnień jest ograniczona, o tyle dwa pozostałe pozostają całkowicie w gestii krajowych regulatorów rynku ochrony zdrowia.

Na przestrzeni lat powstały terapie będące istotnym narzędziem w chorobach rzadkich. Niektóre z nich finalnie znalazły się wśród tych finansowanych lub współfinansowanych ze środków publicznych. Dotyczyło to zarówno dostępu w ramach refundacji aptecznej, programów lekowych, czy leczenia realizowanego w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Część pacjentów otrzymała indywidualną zgodę na pokrycie kosztów terapii ze środków publicznych – korzystając z tej formy finansowania terapii pacjenci żyją jednak w niepewności, co do możliwości kontynuacji terapii. Jest jednak szeroka rzesza pacjentów niemogących liczyć na pokrycie przynajmniej części kosztów terapii ze środków publicznych. Te dwie grupy chorych to niewątpliwie wyzwanie, które powinno być sukcesywnie rozwiązywane przez regulatorów rynku ochrony zdrowia poprzez **poprawianie krok po kroku dostępności dla pacjentów nowych, niezbędnych im terapii i zapewnianie ich finansowania ze środków publicznych.**

*Brak w Polsce
systemowych
rozwiązań problemów
chorób rzadkich*

Od wielu lat toczy się w Polsce dyskusja nad wprowadzeniem systemowych rozwiązań, które w sposób trwały zlikwidują problemy z dostępnością do terapii w chorobach rzadkich. Wysoki poziom ogólności, zmieniające się priorytety polityczne, czy wreszcie nieprzewidziane sytuacje - jak epidemia SARS-Cov-2 - są przyczynkiem nieustannego odsuwania w czasie podejmowania decyzji nad systemowymi rozwiązaniami akceptowalnymi dla wszystkich interesariuszy oraz ich implementacją do polskiego systemu ochrony zdrowia.

Dochodzimy jednak do momentu, w którym bezwzględnie należy zająć się tym tematem – wiele bowiem z terapii, które pojawiły się w ostatnich latach jest

*Wdrażane rozwiązania
powinny być
dostosowane do
polskiego systemu
ochrony zdrowia*

niedostępnych, lub dostępnych jedynie dla nielicznych z pacjentów, a skala tego zjawiska w kolejnych latach zapewne będzie narastać.

Państwa członkowskie Unii Europejskiej stosują zróżnicowane podejście do zagadnień związanych z zapewnianiem pacjentom dostępu do terapii stosowanych w chorobach rzadkich. Zapoznanie się z nimi niewątpliwie powinno stanowić wstęp do dyskusji nad krajowymi rozwiązaniami. Należy jednak pamiętać, że koncepcje przyjęte w poszczególnych krajach są wypadkową wielu czynników. Wśród nich należy wymienić:

- możliwości budżetowe poszczególnych państw,
- organizację krajowych systemów ochrony zdrowia,
- uwarunkowania historyczne w podejściu do poszczególnych chorób.

Skutkiem tego, przenoszenie wprost rozwiązań zagranicznych i ich implementacja do polskiego systemu ochrony zdrowia, bez dostosowania do polskich uwarunkowań, może nie być możliwa lub może nie przynieść oczekiwanych rezultatów. Stąd też konieczna jest szeroka dyskusja nad koncepcjami możliwymi do przyjęcia w Polsce tak, by do wdrożenia ostatecznie trafiły te, które przyniosą efektywną zmianę dla polskich pacjentów.

Niniejsze opracowanie jest podsumowaniem procesu obejmującego:

- **przeгляд rozwiązań**, pozwalających w poszczególnych krajach europejskich na zapewnianie pacjentom z chorobami rzadkimi dostępności terapii, zrealizowany we współpracy z kancelariami prawnymi z poszczególnych krajów oraz poprzez badanie materiałów źródłowych,
- **przeprowadzenie ankiety** oceniającej dostępność terapii w chorobach rzadkich wśród interesariuszy w postaci klinicystów oraz organizacji pacjenckich w poszczególnych krajach,
- **wywiady** zrealizowane z polskimi decydentami systemu ochrony zdrowia, ekspertami z obszaru oceny technologii medycznych, klinicystami zajmującymi się terapią pacjentów z chorobami rzadkimi oraz przedstawicielami organizacji pacjenckich,

którego celem była identyfikacja wad i zalet stosowanych w Europie rozwiązań w zapewnianiu pacjentom z chorobami rzadkimi dostępności do terapii.

Na kanwie przeprowadzonych prac zostały przygotowane i poddane pod dyskusję rozwiązania proponowane do wdrożenia na gruncie krajowym. Ze względu na ich charakter uważamy, że z jednej strony ich wdrożenie będzie wiązało się z realną korzyścią dla pacjentów, a z drugiej strony rozwiązania te mogą spotkać się z akceptacją decydentów polskiego systemu ochrony zdrowia.

*Ekspercka debata
drogą do efektywnych
rozwiązań*

Zdajemy sobie sprawę, że wiele z wskazanych w opracowaniu rekomendacji wymaga uszczegółowienia w toku dalszych prac, w ramach których **wiedza i doświadczenie wszystkich grup interesariuszy funkcjonujących w obszarze chorób rzadkich powinny być wykorzystywane**. Tylko w ten sposób będziemy bowiem w stanie zbudować system efektywnych rozwiązań, który na lata zapewni pacjentom poczucie bezpieczeństwa i pewność wsparcia ze strony państwa i systemu w trudnej walce z chorobą rzadką.

Podsumowanie

Choroba rzadka: 5 przypadków na 10 tys. osób

Choroba ultraradka: 1 przypadek na 50 tys. osób

W Polsce brak oficjalnej krajowej definicji choroby rzadkiej

Krajowe definicje nie powinny być traktowane literalnie

„Choroby rzadkie” to choroby o niskiej częstości występowania w populacji. Zgodnie z przyjętym pod koniec 1999 roku rozporządzeniem nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady **częstotliwość występowania, przy której choroba jest traktowana jako choroba rzadka, wynosi 5 przypadków na 10 tys. osób**. Istnieją jednak jednostki chorobowe, które występują jeszcze rzadziej. Stąd też w 2014 roku w rozporządzeniu 536/2014 Parlamentu Europejskiego i Rady wprowadzona została definicja **choroby ultraradkiej – jest nią jednostka chorobowa, na którą cierpi nie więcej niż 1 osoba na 50 tys. osób**. Należy zaznaczyć, że podane progi częstości występowania jednostki chorobowej, jak i sama definicja, nie są uniwersalne – w innych regionach świata w definicjach pojawiają się dodatkowe kryteria lub występują inne wartości progowe.

Określenie definicyjne pozwala na wyodrębnienie jednostki chorobowej, a w konsekwencji na podjęcie działań z nią związanych. W Polsce definicja choroby rzadkiej i ultraradkiej nie pojawia się w żadnym przyjętym dokumencie strategicznym lub prawnym, stąd też należy przyjąć, że **żadna krajowa definicja choroby rzadkiej nie istnieje**. Propozycje takiej definicji pojawiały się w projektach Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, ale dokument ten, pomimo zobowiązania Polski do jego wdrożenia do końca roku 2013, nie został dotychczas przyjęty.

Przyjęte w przyszłości na potrzeby krajowe definicje choroby rzadkiej i ultraradkiej powinny być spójne z definicjami przyjętymi w Europie, stąd też naturalne jest, iż powinny odwoływać się do progów częstości występowania jednostek chorobowych wskazanych w rozporządzeniach Parlamentu Europejskiego i Rady. Zasadnym wydaje się również odwołanie się do wykazów chorób rzadkich opracowywanych przez niezależne gremia (np. klasyfikacja Orpha).

Tworząc definicję należy dopuścić możliwość nieliteralnego jej traktowania (tzn. przekroczenie dopuszczalnej liczby pacjentów o przysłowiowy „1” nie powinno decydować o nieuznaniu jednostki jako choroby rzadkiej), co może być związane z koniecznością wyznaczenia organu podejmującego finalne decyzje klasyfikacyjne. W naszej ocenie definicja nie powinna uwzględniać kryteriów związanych z wiekiem, lub stanem chorego (co pojawiło się w jednym z projektów Narodowego Planu dla

Chorób Rzadkich, NPCR), gdyż może to prowadzić to nieuzasadnionego różnicowania pacjentów.

Przytoczone powyżej definicje europejskie powstały na kanwie prac podejmowanych przez organy UE, mające na celu zapewnienie pacjentom dostępu do terapii sierocymi produktami leczniczymi – produktami, które ze względu na charakterystykę schorzeń oraz wynikającą z nich niską rentowność terapii, bez systemu dodatkowych zachęt prawdopodobnie by nie powstały.

*Zagadnienia
dostępności do terapii
są podobne do chorób
rzadkich również w
innych obszarach*

Z zagadnieniami zapewniania pacjentom dostępności do terapii w chorobach rzadkich łączą się tematy zapewniania dostępności do terapii będących przedmiotem medycyny personalizowanej, rzadkich terapii i rzadkich wskazań. Pomimo innej charakterystyki choroby wyjściowej ich problematyka jest zbliżona, stąd też na kanwie prac nad chorobami rzadkimi warto opracować również im adresowane rozwiązania zapewniające dostępność pacjenta do opcji terapeutycznych .

Epidemiologia chorób rzadkich

Liczba chorób rzadkich dotychczas odkrytych na świecie może sięgać nawet 8 tys. **Dotykają one około 6-8% populacji**, a globalną liczbę pacjentów nimi dotkniętych szacuje się na 400 mln.

*Choroby rzadkie
pojawiają się również u
starszych osób*

Choć 75% przypadków chorób rzadkich jest diagnozowanych w wieku dziecięcym, **coraz więcej takich jednostek chorobowych jest diagnozowanych u pacjentów starszych**, co w dużej mierze wynika z wydłużania się życia i ułomności mechanizmów naprawczych ludzkiego organizmu. Należy również pamiętać, że choć 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, to w pozostałych przypadkach przyczyna schorzenia może mieć inną etiologię np. pochodzenie infekcyjne (bakteryjne lub wirusowe), alergiczne, wynikające z oddziaływania czynników środowiskowych lub też związane z czynnikami o charakterze degeneracyjnym lub proliferacyjnym.

*W Polsce 2,5-3 mln
osób z chorobami
rzadkimi*

Według szacunków epidemiologicznych **w Polsce chorobami rzadkimi może być dotkniętych około 2,5-3 milionów osób**. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) zidentyfikowano 1,6 mln osób, u których, na bazie przyjętych w analizie algorytmów, stwierdzono występowanie choroby rzadkiej. Różnica ta może wskazywać na niższą, niż w innych krajach, rozpoznawalność takich chorób, lub być wynikiem niedostatecznego dostosowania systemu zbierania danych do monitorowania tej grupy pacjentów.

Terapie w leczeniu chorób rzadkich

Różnorodność chorób rzadkich wymaga dostępności szerokiego wachlarza terapii. Tylko w takiej sytuacji możliwe jest pełne zaopatrzenie potrzeb chorych i maksymalne ograniczenie niekorzystnych skutków i konsekwencji choroby. Co ważne, terapiami stosowanymi w chorobach rzadkich są nie tylko leki, ale również środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (np. dieta jest podstawową terapią w fenyloketonurii) i wyroby medyczne (np. opatrunki są podstawą terapii w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka).

Terapie w chorobach rzadkich, to nie tylko leki

Charakterystyka chorób rzadkich – w głównej mierze wąskie grupy pacjentów - powoduje, że rozwój terapii i późniejsza ich produkcja są nisko rentowne. Stąd też w systemie UE istnieje **system zachęt niefinansowych** przeznaczony dla tzw. sierocych produktów leczniczych (produktów, których rozwojem – ze względu na niski potencjał komercyjny – nikt nie byłby zainteresowany).

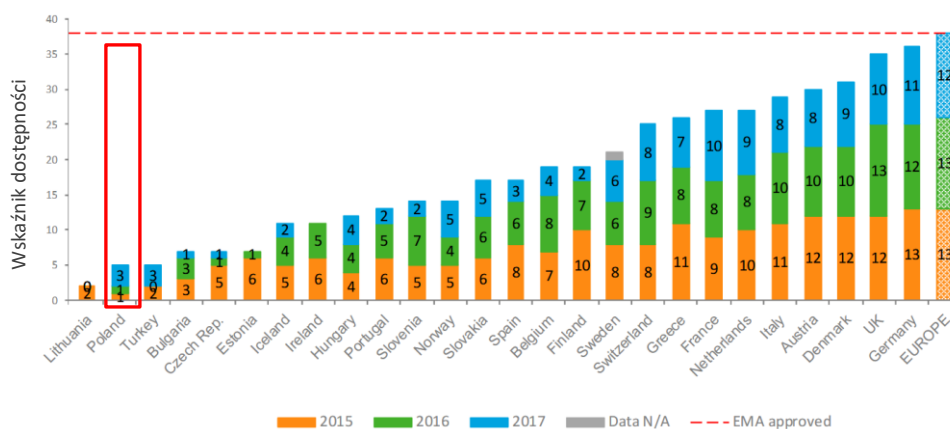
Terapie stosowane w chorobach rzadkich to często tzw. sieroce produkty lecznicze

W latach 2000-2019 w Europejskiej Agencji Leków (EMA) złożono łącznie niemal 3,5 tys. wniosków o nadanie produktom leczniczym tzw. desygnacji sierocej, z czego ponad 2,2 tys. produktów taki status otrzymało. Desygnacja umożliwia wejście produktu leczniczego na odrębną ścieżkę postępowania w EMA i nie jest jednoznaczna z dopuszczeniem do obrotu. Decyzję o dopuszczeniu do obrotu otrzymało w latach 2001-2019 tylko 170 produktów leczniczych, co stanowi około 7,6% wszystkich produktów z desygnacją sierocą.

Rejestracja produktu leczniczego przez Komisję Europejską (KE) umożliwia wprowadzenie go do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE. Jednak **ostateczna jego dostępność dla pacjentów** (głównie wynikająca z zapewnienia finansowania ze środków publicznych / refundacji) **podlega bezpośredniej kontroli odpowiednich organów w poszczególnych państwach członkowskich**. W każdym kraju z osobna produkt musi np. przejść proces refundacyjny, stąd też różna jest dostępność sierocych produktów leczniczych w krajach członkowskich. Na tle innych krajów europejskich Polska charakteryzuje się jednym z najniższych wskaźników dostępności sierocych produktów leczniczych.

Udostępnienie terapii pacjentom jest zależne od decyzji poszczególnych państw

Wykres 1. Wskaźnik dostępności mierzony liczbą leków sierocych dostępnych dla pacjentów w krajach europejskich wg stanu na koniec 2018 r.: w większości krajów jest to punkt, w którym produkt uzyskuje dostęp do listy refundacyjnej



Źródło: [2].

Terapie w chorobach rzadkich w dokumentach rządowych

Wyrazem podejścia regulatora do problematyki chorób rzadkich i terapii z nimi się wiążących są oficjalne dokumenty opracowane przez stronę rządową, lub nad którymi prace wciąż trwają. Do najważniejszych należą:

1. Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022,
2. projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich,
3. projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej.

Konieczność poprawy dostępności do terapii w chorobach rzadkich jest zauważana przez decydentów

We wszystkich dokumentach zwrócona została uwaga na **konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultrarzadkich**. Zaproponowane zostały również rozwiązania, których implementacja ma zapobiec wykluczeniu pacjentów z chorobami rzadkimi z dostępu do efektywnych terapii.

Potrzeba innego podejścia do oceny terapii w chorobach rzadkich

Odstępstwo od ogólnej procedury oceny leków (terapii) z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet jest postrzegane jako jedno z głównych rozwiązań. Rozważane jest stworzenie nowych narzędzi oceny terapii opartych na metodzie wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA). Narzędzie takie ma pozwolić nie tylko na ocenę nakładów finansowych i efektywności, ale również będzie brało pod uwagę aspekty społeczno-ekonomiczne. Pozwoli to na wybranie wariantu najbardziej optymalnego względem kryteriów przyjętych dla objęcia terapii refundacją.

Rozwiązania na rzecz poprawy dostępności terapii pojawiły się już w dyskusji publicznej

Ponadto w ramach MCDA w trakcie oceny technologii sierocych uwzględniony ma być fakt dużego znaczenia społecznego danego schorzenia, brak występowania dla niego alternatyw terapeutycznych, jak również inne elementy, które podczas „standardowego” postępowania refundacyjnego nie są uwzględniane.

W ramach projektów NPCR pojawiają się dodatkowe rozwiązania, które w istotny sposób mogą wpłynąć na dostępność pacjentów do skutecznych terapii. Do głównych z nich należą:

- **stworzenie sieci ośrodków referencyjnych** – co powinno przełożyć się na szybszą diagnostykę oraz skrócenie czasu do wdrożenia terapii,
- **stworzenie ram zwiększających dostępność niezbędnej diagnostyki** – co również powinno istotnie skrócić czas do zainicjowania terapii,
- **wprowadzenie zmian w podejściu do refundacji terapii w chorobach rzadkich:**
 - odejście od utylitarnej oceny technologii medycznych na rzecz podejścia egalitarnego,
 - docelowo odejście od stosowanego obecnie kryterium efektywności kosztowej (3x PKB per capita / QALY)
 - skrócenie czasu pomiędzy dopuszczeniem terapii do obrotu, a jej objęciem refundacją,
 - wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka opartych o uzyskane efekty zdrowotne,

co powinno w istotny sposób rozszerzyć liczbę terapii, dla których składane będą wnioski o objęcie refundacją, a tym samym zwiększyć prawdopodobieństwo większej liczby terapii dostępnych finalnie dla pacjentów,

- **zapewnienie ciągłości opieki** – co powinno umożliwić skuteczne przekazywanie wiedzy o pacjencie pomiędzy ośrodkami zajmującymi się jego terapią, a tym samym ułatwiać dobór optymalnych opcji terapeutycznych,
- **wprowadzenie rejestrów chorób rzadkich i ujednoliconej kodyfikacji** – co powinno przełożyć się na istotną poprawę dostępnych danych medycznych, zarówno w procesach leczniczych, jak i na potrzeby epidemiologii.

Naturalną konsekwencją opracowywanego podejścia strategicznego jest dokonanie zmian w dokumencie operacyjnym, jakim jest **nowelizacja ustawy refundacyjnej**.

U decydentów jest świadomość problemu i wola jego rozwiązania

Wiele z powyżej wskazanych rozwiązań znalazło się w projekcie nowelizacji ustawy, przy czym warto zaznaczyć, że ich zastosowanie miało mieć miejsce jedynie w przypadku leków, z pominięciem pozostałych produktów leczniczych.

Podsumowując należy stwierdzić, że uwzględnienie problematyki dostępności terapii w chorobach rzadkich zarówno na poziomie dokumentów strategicznych (Polityka Lekowa), jak i operacyjnych (projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej), dowodzą zarówno świadomości problemu u decydentów, jak i ich woli do wprowadzenia zmian. Przygotowane opracowania **trafnie diagnozują największe problemy i proponują sposoby ich rozwiązania**. Wiele z przedstawionych w tych dokumentach rozwiązań w momencie ich zaimplementowania do systemu prawnego, jak i do stosowania w praktyce, mogłoby korzystnie wpłynąć na dostępność do terapii dla polskich pacjentów z chorobami rzadkimi.

Praktyka oceny i finansowania terapii w chorobach rzadkich w Polsce

60% wniosków o refundację terapii w chorobach rzadkich z pozytywną lub warunkową oceną AOTMiT

Od 2012 do 2019 roku do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wpłynęło 161 wniosków refundacyjnych dotyczących leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku 151 wniosków Prezes AOTMiT wydał rekomendację, z czego dla niemal 60% była ona pozytywna lub warunkowa. **Rekomendacje warunkowe i negatywne w większości przypadków wynikały z przyczyn ekonomicznych i podyktowane były koniecznością obniżenia kosztów terapii, jak również wskazywały na niedostatecznie udowodnioną efektywność kliniczną.**

Na przestrzeni lat 2012 – 2019 Minister Zdrowia zaakceptował 84 wnioski refundacyjne dla leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich. Warto jednak zaznaczyć, że średni czas trwania procesu (od złożenia wniosku do objęcia refundacją) wynosił blisko 1 rok i był zbliżony do średniego czasu trwania procesu dla pozostałych leków (przy czym zróżnicowanie wynosiło od niewiele ponad 1 miesiąca do prawie 4 lat). Biorąc pod uwagę datę dopuszczenia produktu do obrotu i datę jego objęcia refundacją w jednym ze skrajnych przypadków polscy pacjenci na dostęp do terapii refundowanej czekali niemal 15 lat.

Pacjenci w części przypadków długo czekają na refundowane terapie

W oparciu o dane publiczne nie jest możliwe dokładne oszacowanie wydatków ponoszonych przez NFZ na terapie w chorobach rzadkich – wynika to z faktu, że część terapii może być stosowana również w innych jednostkach chorobowych.

Niemniej koszty poniesione w 2019 roku na leki ze statusem leku sierocznego wyniosły 920 mln PLN. Dodatkowo NFZ w 2019 roku przeznaczył około 51 mln PLN na środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w chorobach rzadkich.

Analizując dotychczasową praktykę należy stwierdzić, iż:

- terapie stosowane w chorobach rzadkich nie są traktowane priorytetowo w stosunku do pozostałych terapii,
- czas trwania procesów refundacyjnych jest długi,
- znaczna liczba wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich kończy się negatywnie, głównie z powodu czynników ekonomicznych.

Należy również pamiętać, iż ze względu na silną presję systemu refundacji na uzyskanie najniższej z możliwych cen leków, **polski rynek farmaceutyczny postrzegany jest jako mało atrakcyjny**. Może to w istotny sposób opóźniać decyzje wytwórców o wprowadzeniu produktów leczniczych na polski rynek i o ubieganiu się o refundację, co może w istotny sposób opóźniać dostępność terapii dla polskich pacjentów, nie tylko tych dotkniętych chorobami rzadkimi.

Podejście do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w wybranych krajach europejskich

Zagraniczni klinicyści zajmujący się terapią chorób rzadkich oraz organizacje pacjencie w poszczególnych krajach najczęściej wskazują na dwa kraje o najlepszym ich zdaniem systemie zapewniania dostępności pacjentów z chorobami rzadkimi do terapii:

- Francję – ze względu na:
 - stworzenie systemu wykrywania chorób rzadkich (badania przesiewowe) oraz zapewniania opieki dla pacjentów z chorobami rzadkimi (sieć ośrodków referencyjnych), dzięki czemu pacjenci są szybko diagnozowani oraz mają wdrażane odpowiednie leczenie,
 - szybkie wprowadzanie do użycia nowych leków dopuszczonych do obrotu,

*Presja na niską cenę
jedną z przyczyn
opóźnień w dostępie
do terapii*

*Francja i Niemcy
wskazywane jako kraje
z najlepszą
dostępnością do terapii
w chorobach rzadkich*

- dostępność terapii w trybie „compassionate use” (tzw. humanitarne zastosowanie leku – to procedura pozwalająca na stosowanie w określonych grupach pacjentów leków niedopuszczonych do obrotu),
- Niemcy – ze względu na:
 - przeznaczanie środków finansowych umożliwiających szybkie obejmowanie terapii refundacją,
 - równość dostępu do terapii,
 - dostępność terapii w trybie „compassionate use”.

Polska jednym z nielicznych krajów europejskich bez strategii dla chorób rzadkich

Obecność narodowej strategii dla chorób rzadkich jest wyrazem zaangażowania państwa w stworzenie warunków do zaopatrywania potrzeb zdrowotnych tej grupy chorych. Należy zauważyć, iż Polska jest jednym z nielicznych krajów europejskich bez takiego dokumentu.

Rysunek 1. Kraje w których opracowano narodowe strategii dla chorób rzadkich (kolor zielony)



Źródło: [3].

W większości krajów w oficjalnych dokumentach definicje choroby rzadkiej odwołują się do definicji europejskiej – 5 przypadków na 10 tys. osób.

W wielu krajach (Belgia, Francja, Włochy, Szwecja, Holandia) w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich obserwowana jest większa elastyczność w

ocenie technologii medycznej, niż ma to miejsce w przypadku chorób powszechnych. Parametry związane z efektywnością kosztową mają mniejszą wagę, a dodatkowo brane są pod uwagę argumenty etyczne, ceny i refundacja w innych krajach, wartość terapeutyczna terapii. Większa jest również elastyczność w zakresie oceny dowodów potwierdzających efektywność terapeutyczną.

W wielu państwach dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich są stosowane odrębne zasady procesu refundacyjnego

W ramach postępowań refundacyjnych w przypadku terapii dedykowanych chorobom sierocym stosowane jest:

- **zwolnienie z konieczności przedstawiania oceny farmakoekonomicznej (np. Belgia, Słowacja),**
- **odmienne podejście do oceny technologii medycznej, w tym analiza wielokryterialna (np. Bułgaria, Holandia, Rumunia, Szwecja, Włochy (Lombardia)),**
- **refundacja na okres przejściowy (np. Czechy),**
- **przyspieszony proces oceny (np. Francja),**
- **zwolnienie z konieczności udowodnienia korzyści terapeutycznych, jeśli koszt terapii nie przekracza określonego poziomu (np. Francja, Niemcy),**
- **indywidualizacja podejścia do oceny terapii stosowanych w chorobach rzadkich (np. Szwecja).**

Różnice w postępowaniu refundacyjnym dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich są stosowane nie tylko krajach o wysokim poziomie PKB per capita, ale również w przypadku krajów o zbliżonym, lub nawet niższym od polskiego poziomie PKB per capita.

Dodatkowe systemy zachęt dla podmiotów wprowadzających terapie w chorobach rzadkich

Zachęty finansowe dla podmiotów wprowadzających na rynek terapie stosowane w chorobach rzadkich istnieją w Belgii, Francji, Hiszpanii, Holandii i Rumunii. Głównym rodzajem tego rodzaju zachęt są zwolnienia z różnego rodzaju opłat administracyjnych (w tym opłat związanych z procesami obejmowania produktu refundacją). Rzadziej występującym rodzajem zachęty finansowej są różnego rodzaju ulgi podatkowe dla podmiotów zajmujących się rozwojem i produkcją terapii w chorobach rzadkich lub zajmujących się opieką nad pacjentami z chorobami rzadkimi.

Zachęty niefinansowe dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich stosowane są w większej liczbie krajów. Najczęściej występuje możliwość dostępu pacjenta do terapii w ramach „compassionate use”. Innymi z częściej stosowanych zachęt

niefinansowych są bezpłatne porady naukowe lub administracyjne, specjalne mechanizmy ochrony ekonomicznej, czy zwolnienia z uczestnictwa w naliczaniu payback w sytuacjach przekroczenia rocznego budżetu płatnika.

Dostępność terapii w wywiadach z krajowymi ekspertami

Dyskusja nad systemem opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi trwa w Polsce już wiele lat i angażuje wszystkie główne grupy interesariuszy: pacjentów, klinicystów, decydentów oraz ekspertów systemu ochrony zdrowia.

*Ministerstwo Zdrowia
jest otwarte na
refundację nowych
terapii w chorobach
rzadkich*

Zauważane jest otwarcie Ministra Zdrowia w ostatnich latach na refundację nowych terapii stosowanych w chorobach rzadkich. Niemniej, pozytywne zmiany są raczej wynikiem długoletnich działań pacjentów i klinicystów, a nie wynikiem sprawnego działania systemu refundacyjnego.

Jako główne przyczyny ograniczeń w dostępie do terapii postrzegane są:

- zagadnienia z diagnostyką oraz z dotarciem pacjenta do ośrodka inicjującego i prowadzącego terapię,
- kompleksowość i koordynowana opieką nad pacjentem,
- niewystarczająca wiedza i uwaga lekarzy, szczególnie lekarzy pierwszego kontaktu,
- braki realnej i kompleksowej wyceny świadczeń,
- niedostatecznie wiarygodne krajowe dane medyczne i epidemiologiczne,
- niedostosowanie procesów oceny technologii medycznych oraz kryteriów refundacyjnych do charakterystyki chorób rzadkich i terapii w nich stosowanych.

*Pomimo trafnych
diagnoz i rozwiązań
brak ich implementacji*

Należy stwierdzić, iż większość z przytoczonych powyżej zagadnień pojawiała się już wcześniej w debacie publicznej. Niektóre z nich były identyfikowane na poziomie projektów NPCR jako główne problemy systemu opieki nad pacjentem z chorobą rzadką. Inne były rozważane jako rozwiązania adresujące problemy i mogące przynieść istotną poprawę jakości opieki.

Warto jednak zauważyć, iż obecnie wszystkie grupy interesariuszy biorące udział w dyskusji są zgodne, iż zmiana w podejściu do zapewniania opieki pacjentom z chorobami rzadkimi jest potrzebna. Należy więc mieć nadzieję, że być może w

najbliższym okresie przynajmniej część z proponowanych i korzystnych dla pacjenta rozwiązań znajdzie zastosowanie w codziennej praktyce.

Podejście do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w Polsce – rekomendacje

W trakcie od lat prowadzonej debaty zarówno postawiono trafne diagnozy, jak i przygotowano propozycje skutecznych rozwiązań. Jednak ze względu na skalę ich wdrożenia oraz koszty z tym związane, decydenci nie podjęli dotychczas decyzji o przejściu z fazy „planowania” do fazy „realizacji”.

*Proponowane
rekomendacja adresują
bariery formalne i
administracyjne*

Mając na uwadze powyższe zaproponowano rozwiązania adresujące przede wszystkim bariery o charakterze formalnym i administracyjnym. Mogą one być zaimplementowane niemal „od ręki”, adresują główne bolączki w zakresie systemu refundacji, a ich implementacja w istotny sposób może przyczynić się do zwiększenia liczby terapii dostępnych w Polsce dla pacjentów z chorobami rzadkim.

Rekomendacja podstawowe:

1. **Odmienny proces oceny terapii w chorobach rzadkich;**
 - a. Zmiana z podejścia utilitarnego na egalitarne,
 - b. Ramy oceny technologii medycznych wychodzące poza kosztową efektywność terapii (np. analiza wielokryterialna);
2. **Wyłączenie zastosowania art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji dla produktów stosowanych w terapii chorób rzadkich** (przepisy uzależniające wysokość urzędowej ceny zbytu technologii medycznych od przedstawienia przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych, których realizacja w chorobach rzadkich często nie jest możliwa);
3. **Podwyższenie progu efektywności kosztowej z poziomu trzykrotności PKB per capita za 1 QALY do poziomu, który uwzględnia charakter chorób rzadkich;**
4. **Zastąpienie dowodu dostępności oświadczeniem dot. wprowadzenia do obrotu produktu nie później, niż w dniu wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją.**

Rekomendacje dodatkowe:

-
1. **Przyspieszenie postępowania refundacyjnego dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich;**
 2. **Zmiana w zakresie wymagań dotyczących wyników badań klinicznych przywoływanych w załącznikach do wniosku refundacyjnego** (większa elastyczność w zakresie oceny tzw. punktów końcowych, w tym dopuszczenie oceny efektu klinicznego na podstawie zastępczych punktów końcowych, tzw. surogatów);
 3. **Dołączanie uzasadnienia ceny do procesów związanych z oceną efektywności kosztowej terapii;**
 4. **Umożliwienie rozpoczęcia procesu obejmowania terapii refundacją na wniosek Ministra Zdrowia lub konsultanta krajowego z danej dziedziny medycznej.**

Wdrożenie części z powyższych rekomendacji może wyłączać zasadność prac nad kolejnymi. Niemniej ważne jest przedstawienie różnych opcji, aby decydenci mieli możliwość dokonania zmian na różnych poziomach systemu.

Rozdział I: Wprowadzenie do problematyki chorób rzadkich

Definicja choroby rzadkiej i ultraradkiej

Terminem „choroby rzadkie” (ang. *rare diseases*) określane są jednostki chorobowe o niskiej częstości występowania w populacji. Według raportu grupy ISPOR ds. chorób rzadkich [4] aktualnie na świecie funkcjonuje około 112 definicji „choroby rzadkiej”. Pomiędzy nimi występują różnice w progu określającym kryteria chorobowości (tabela poniżej), występują lub nie odwołania do ciężkości stanu chorobowego, niepełnosprawności lub uwarunkowań genetycznych choroby.

Kryteria definiujące „chorobę rzadką” mogą być różne

Tabela 1. Współczynnik chorobowości (liczba przypadków na 100 tys. osób) wykorzystywane w definicji choroby rzadkiej w dokumentach w poszczególnych krajach

Kraj	Średnia liczba przypadków na 100 tys. osób	Zakres współczynnika chorobowości w publikacjach	
		Min.	Max.
Korea	5	5	5
Dania	13	1	20
Rosja	19	7	50
Szwecja	21	10	50
Holandia	39	1	50
Japonia	39	39	39
Unia Europejska	40	2	50
Wielka Brytania	40	1	50
Hiszpania	43	2	50
Włochy	43	<1	50
Polska	45	2	60
Niemcy	46	12	50
Czechy	50	50	50
Słowacja	50	50	50
Francja	50	50	50
Irlandia	50	50	50
USA	64	64	64
Chiny	76	<1	150
Średnia z wszystkich krajów objętych analizą	40		

Źródło: [4].

Liczba wariantów definicji choroby rzadkiej jest zbyt duża, by móc przytoczyć wszystkie z rozwiązań, stąd poniżej omówimy jedynie kilka wybranych.

Pierwsza na świecie definicja „choroby rzadkiej” została przyjęta niemal 40 lat temu

Pierwszym aktem wprowadzającym definicję choroby rzadkiej była stworzona w 1983 przez rząd Stanów Zjednoczonych ustawa o lekach sierocych (ang. *The Orphan Drug Act*). Ustawa ta definiowała chorobę rzadką, jako chorobę, która dotyka mniej niż 200 tys. mieszkańców. Kolejnymi krajami, który wprowadziły definicję choroby rzadkiej do swojego systemu prawnego były Japonia (*Orphan Drug Act, 1993*) i Australia (*Orphan Drug Program, 1997*). Przyjęte definicje stanowiły, że chorobą rzadką jest choroba dotykająca mniej niż 40 (w przypadku Japonii) oraz 11 (w przypadku Australii) chorych na 100 tys. osób [5].

Europejska definicja „choroby rzadkiej” to 5 przypadków na 10 tys. osób

W Europie definicja choroby rzadkiej pojawiła się pod koniec lat 90-tych ubiegłego wieku, niejako przy okazji rozwiązywania problemów związanych z niską aktywnością przemysłu farmaceutycznego w obszarze poszukiwania i rozwoju nowych terapii dla bardzo nielicznych populacji pacjentów. **Zgodnie z rozporządzeniem nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych chorobą rzadką jest choroba, która występuje z częstością nie wyższą niż 5 na 10 tys. osób** [6].

Wśród licznych chorób rzadkich znajdują się również takie choroby, w których liczba pacjentów nimi dotkniętych jest wyraźnie niższa, niż przyjęte 5 przypadków na 10 tys. osób. Pierwszym podmiotem, który zwrócił uwagę na ten fakt oraz określił granicę przedziału chorobowości umożliwiającą zakwalifikowanie jednostki chorobowej do grupy chorób ultraradkich (poniżej 1 pacjenta na 50 tys. mieszkańców) był brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Oficjalna definicja choroby ultraradkiej została przyjęta przez Unię Europejską w rozporządzeniu nr 536/2014 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 kwietnia 2014 r. Wskazuje ona, że chorobą ultraradką jest choroba, na którą średnio zapada nie więcej niż 1 osoba na 50 tys. osób [7].

Europejska definicja „choroby ultraradkiej” to 1 przypadek na 50 tys. osób

W kontekście przedstawionej powyżej definicji warto zauważyć, iż w zaleceniu Rady UE z 2009 roku w sprawie działań w dziedzinie chorób rzadkich podkreślono, że większość przypadków chorób rzadkich to choroby, na które cierpi maksymalnie 1 na 100 tys. osób [8]. Tym samym, biorąc pod uwagę częstość występowania choroby można przyjąć, że **zdecydowana większość chorób rzadkich to choroby ultraradkie**.

Większość chorób rzadkich to choroby ultraradkie

Definicja choroby rzadkiej i ultraradkiej w Polsce

We wspomnianych powyżej zaleceniach Rady UE z 2009 roku wezwano również kraje członkowskie do opracowania narodowych strategii dla chorób rzadkich [8]. Oczwistym elementem takiego dokumentu wydaje się być przyjęcie definicji jednostki chorobowej kwalifikowanej w krajowym systemie ochrony zdrowia do grupy chorób rzadkich. Mimo powołania w 2008 roku przez ówczesnego Ministra Zdrowia Ewę Kopacz „Zespołu ds. Chorób Rzadkich” oraz kilku prób podejmowanych w latach późniejszych, do tej pory strategia taka nie została w Polsce przyjęta [5]. Również inne oficjalne dokumenty nie zawierają takiej krajowej definicji choroby rzadkiej. Określenie to nie występuje ani razu w „Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007-2015”, „Narodowym Programie Zdrowia na lata 2016–2020” ani w „Strategii rozwoju nauki w Polsce do 2015 roku” [1]. W związku z tym należy przyjąć, że w **Polsce nie obowiązuje aktualnie żadna oficjalna krajowa definicja choroby rzadkiej i ultraradkiej** [5]. Powszechnie więc używa się definicji zaproponowanej przez Unię Europejską [5].

W Polsce brak oficjalnej krajowej definicji choroby rzadkiej i ultraradkiej

Brak krajowej definicji choroby rzadkiej wydaje się być tym bardziej zaskakujący, że już w zarządzeniu nr 17/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2007 r. w paragrafie 9 zawarto informację wskazującą, że chorobą ultraradką jest stan chorobowy dotyczący poniżej 750 przypadków w skali całego kraju (czyli częstość występowania określona na poziomie 1:50 000 mieszkańców).

Jak wspomniano powyżej już od kilkunastu lat trwają w Polsce prace nad Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich (NPCR). Jeden z przygotowanych projektów, opracowany przez ponad 40 organizacji pacjenckich i 60 profesorów trafił do Ministerstwa Zdrowia w lutym 2013 roku, niestety nie został on przyjęty [9].

Ostania z dostępnych w przestrzeni publicznej wersji projektu NPCR z dnia 10 czerwca 2019 r. definiuje choroby rzadkie jako **„schorzenia najczęściej, choć nie wyłącznie, uwarunkowane genetycznie, w około połowie przypadków ujawniające się w wieku dziecięcym, o przewlekłym i nierzadko ciężkim przebiegu, prowadzące przedwcześnie do zgonu lub powodujące niepełnosprawność” i wprost odwołuje się do częstości ich występowania przyjętej przez UE** [10].

Propozycja definicji „choroby rzadkiej” z projektu NPCR zawiera wiele kryteriów

W ocenie autorów niniejszego opracowania związaną definicji choroby rzadkiej z przedwczesnym zgonem lub niepełnosprawnością wydaje się być zbyt dalekim jej zawężeniem. Istnieją bowiem jednostki chorobowe, których wpływ na zdrowie i życie

chorego nie jest aż tak dramatyczny, niemniej stan zdrowia pacjenta może wymagać podjęcia interwencji np. o charakterze medycznym. Jednak w kontekście celu przyjęcia takiej definicji w NPCR – określenie grupy pacjentów dla których w ramach systemu ochrony zdrowia powinny być alokowane określone świadczenia zdrowotne na specjalnych warunkach – podejście takie wydaje się być zrozumiałe, co nie oznacza, że właściwe. Różnicuje bowiem choroby rzadkie na „cięższe” i „łżejsze”, co wraz z przypisaniem różnic w gwarantowanych dla tych grup świadczeniach może prowadzić do różnego stopnia dyskryminacji tych „łżejszych”.

Choroby rzadkie ujawniają się w każdym okresie życia

Niezmiernie ważnym zagadnieniem, podniesionym w przytoczonej definicji, jest wskazanie, iż **choroby rzadkie mogą się ujawniać w późniejszych okresach życia pacjenta**. Dotychczas bowiem w świadomości społecznej często funkcjonował obraz chorób rzadkich jako problemu pojawiającego się w wieku dziecięcym. W większości przypadków rzeczywiście tak jest – 75% chorób rzadkich ujawnia się już w wieku dziecięcym [11], niemniej **aż 1 z 4 zdiagnozowanych przypadków dotyczy osób dorosłych**. Podobnie czynniki genetyczne są przyczyną w 80% wystąpień chorób rzadkich, jednak u **1 na 5 osób z chorobą rzadką przyczyna schorzenia może mieć pochodzenie infekcyjne (bakteryjne lub wirusowe), alergiczne, wynikać z oddziaływania czynników środowiskowych, być związane z czynnikami o charakterze degeneracyjnym lub proliferacyjnym** [11] (np. nowotwory).

Etiologia chorób rzadkich może być inna niż genetyczna

Powyższe stanowisko zdaje się znajdować potwierdzenie w treści późniejszej wersji projektu NPCR, uzyskanej w kwietniu 2020 roku przez autorów niniejszego opracowania z Ministerstwa Zdrowia w trybie dostępu do informacji publicznej. Według tego dokumentu „**Choroby rzadkie to choroby, które występują z częstością nie wyższą niż 5 na 10 tys. osób**”.

Jaka powinna być definicja „choroby rzadkiej” w ujęciu krajowym?

Na kanwie powyższych rozważań oraz biorąc pod uwagę cel jaki przyświeca stworzeniu krajowej definicji choroby rzadkiej (oraz ultraradkiej) w NPCR – zagwarantowanie optymalnego dostępu do świadczeń medycznych oraz szeroko definiowanej opieki, na etapie jej tworzenia warto rozważyć następujące kwestie:

- odwołanie do ogólnej definicji europejskiej; za zasadne należy zatem uznać oparcie się o **częstotliwość występowania jednostki chorobowej zgodną z**

definicjami europejskimi (5:10 000, tj. do ok. 19 tys. pacjentów w skali całej Polski),

- wprowadzenie obok definicji choroby rzadkiej **definicji choroby ultraradkiej opartej również o częstotliwość występowania choroby zgodną z uregulowaniami europejskimi** (1:50 000, tj. do ok 760 pacjentów w skali kraju),
- nieuwzględnianie w definicji kwestii takich jak:
 - różnicowanie ze względu na wiek pacjenta (pacjent pediatryczny i dorosły),
 - różnicowanie ze względu na stan chorego (przypadki lżejsze i te skutkujące zgonem lub niepełnosprawnością),

powodują one bowiem niezasadne wyłączenie z chorób rzadkich grup pacjentów nimi dotkniętych,

- uwzględnienie w definicji **odwołania do wykazu chorób rzadkich opracowywanego przez niezależne gremium** (np. klasyfikacji Orpha [12]); odwołanie się do takiego wykazu pozwoli w większości przypadków na ograniczenie sytuacji poddawania w wątpliwość zasadności traktowania danej jednostki chorobowej jako choroby rzadkiej,
- **dopuszczenie możliwości nieliteralnego traktowania przyjętej definicji**, gdyż:
 - ze względu na pulę genową polskiej populacji pewne schorzenia będą występować u nas z częstotliwością inną, niż w pozostałych krajach europejskich – szacowana liczba pacjentów (w oparciu o niedoskonałe dane krajowe) może przekraczać definicyjne progi częstotliwości występowania schorzenia (np. 19 500 pacjentów), lub może powodować, że choroba populacyjna w innym kraju będzie w Polsce chorobą rzadką;
 - systemy klasyfikacyjne mogą nie nadążać za biologią – może pojawić się pacjent, którego jednostka chorobowa nie będzie występować np. w klasyfikacji Orpha,

stąd też warte rozważania jest **powołanie zespołu ekspertów, w którego kompetencjach pozostawałaby ostateczna decyzja co do kwalifikacji choroby** (nie pacjenta) **jako choroby rzadkiej**.

Przyjęta definicja „choroby rzadkiej” nie powinna być traktowana literalnie

Jednocześnie, za niemożliwe należy uznać uwzględnienie w definicji standardu opisu jednostek chorobowych, jakim jest utrzymywana przez WHO Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) oraz odwoływanie się do tej klasyfikacji. Wynika to z faktu braku dostosowania edycji 10 (będącej obecnie w użyciu) do specyfiki chorób rzadkich. Dopiero zmiany wprowadzane w edycji 11 prawdopodobnie przyniosą zmianę tego stanu, jednak należy pamiętać, że edycja ta zostanie zaprezentowana dopiero 1 stycznia 2022 roku, a jej implementacja na gruncie krajowym może mieć miejsce w późniejszych latach.

Definicja terapii stosowanej w chorobach rzadkich

W przywołanej wcześniej wersji projektu NPCR z kwietnia 2020 roku zawarta została definicja leku przeznaczonego dla terapii chorób rzadkich. Według niej **„lekami przeznaczonymi dla terapii chorób rzadkich są leki dedykowane leczeniu chorób nie występujących częściej niż u 5 na 10 tys. osób.”**

Przywołanie w definicji wyłącznie „leków” jest odejściem od idei zapewniania dostępu do terapii w chorobach rzadkich przyświecającej uchwaleniu przywołanego już wcześniej rozporządzeniu nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego. W nim bowiem mowa jest o „produktach leczniczych”, a zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego z 6 listopada 2001 roku produktem leczniczym jest:

- jakakolwiek substancja czynna lub połączenie substancji prezentowana jako posiadająca właściwości lecznicze lub zapobiegające chorobom u ludzi; lub
- jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być stosowane lub podawane ludziom w celu odzyskania, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych poprzez powodowanie działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego, albo w celu stawiania diagnozy leczniczej.

W niektórych jednostkach chorobowych podstawową terapią są bowiem środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (np. diety w fenyloketonurii), których suplementacja pozwala na uniknięcie ciężkich niepożądanych efektów naturalnego przebiegu choroby.

Osobnym zagadnieniem jest pominięcie wyrobów medycznych. W przypadku niektórych schorzeń rzadkich są one podstawowym narzędziem terapeutycznym,

Terapie stosowane w chorobach rzadkich to nie tylko leki, ale też pozostałe produkty lecznicze

*Wyroby medyczne też
służą terapii chorób
rzadkich*

którego zastosowanie jest niezbędne dla przeżycia pacjenta (np. opatrunki w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka).

Przytoczenie częstości występowania choroby w kontekście definicji „leku stosowanego w chorobie rzadkiej”, bez bezpośredniego odwołania się do definicji „choroby rzadkiej”, może wskazywać, iż regulator rozważa mechanizmy, w których jako „leki przeznaczone dla terapii chorób rzadkich” mogą być traktowane leki stosowane w innych schorzeniach o niskiej częstości występowania, a nie tylko w „chorobach rzadkich”. Podejście takie może być wstępem do dyskusji nad medycyną spersonalizowaną i tzw. terapiami rzadkimi (aczkolwiek w obu przypadkach kluczowe jest zdefiniowanie zakresu definicji „choroby”).

Medycyna personalizowana, a choroby rzadkie

*Współczesna
medycyna jest coraz
bardziej
spersonalizowana*

Współczesna medycyna zaczyna być coraz bardziej spersonalizowana, tzn. jej celem **„jest stosowanie ukierunkowanych leków przy uwzględnieniu innych indywidualnych informacji w celu dostosowania leczenia pacjentów do ich szczególnej sytuacji”** [13].

Rozwój nauk medycznych obserwowany na przestrzeni ostatnich lat, a w szczególności rozwój tzw. nauk podstawowych, doprowadził do gwałtownego zwiększenia wiedzy na temat przyczyn powstawania chorób. Zidentyfikowane i opisane szczegółowo mechanizmy procesów stojących u podstaw wystąpienia schorzenia dotyczą poziomu molekularnego ludzkiego organizmu. Te nowe odkrycia rodzą nadzieje w zakresie skutecznego diagnozowania i terapii wielu schorzeń, dotychczas niedostatecznie zaopatrzonych.

Już dziś pojawiają się nowe, efektywne terapie, które swój pełen potencjał skuteczności ujawniają podczas zastosowania w leczeniu celowanym, nakierowanym na pacjentów u których stwierdzono np. występowanie określonych mutacji genetycznych, a którzy to stanowią jedynie część populacji dotkniętych daną jednostką chorobową.

Szczególnym przypadkiem są przełomowe leki i terapie z grupy ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products), a wśród nich terapie genowe, komórkowe i tkankowe [14].

Są również takie terapie, które wręcz są przygotowywane dla danego pacjenta, jak np. terapie CAR-T.

Wśród chorób powszechnych będą w przyszłości ich rodzaje, spełniające kryteria częstości występowania przyjmowane obecnie dla chorób rzadkich

Takich wyodrębnionych subpopulacji pacjentów w wielu obszarach terapeutycznych (szczególnie w onkologii) z roku na rok jest więcej. Pomimo występowania jednej choroby terapia poszczególnych subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji określonych genów odbywa się z zastosowaniem innych środków i inne są rokowania pacjentów co do przebiegu choroby.

W wielu przypadkach takie subpopulacje pacjentów spełniają kryteria kwalifikacji do chorób rzadkich lub ultraradkich. Charakterystyka terapii w nich stosowanych w dużym stopniu jest również zbliżona do terapii stosowanych w chorobach rzadkich – adresowane do niewielkich grup pacjentów, często wysokokosztowe (poza zasięgiem możliwości finansowych pacjenta), których stosowanie jest możliwe w ograniczonej liczbie wysokospecjalistycznych ośrodków.

Kolejne lata niewątpliwie przyniosą zwiększenie liczby terapii adresowanych do takich grup pacjentów. Tym samym, mając na uwadze ich specyfikę, już dziś zasadne wydaje się podjęcie decyzji o uwzględnieniu mechanizmów dyskutowanych i wprowadzanych w chorobach rzadkich również w tej grupie terapii.

Terapia rzadka

Terapie rzadkie mogą obejmować choroby powszechne, ale ich zastosowanie jest zasadne tylko w bardzo wąskich grupach pacjentów znajdujących się w szczególnej sytuacji [15]. Niektóre z takich terapii są określane „terapiami ostatniej szansy”. Terapie rzadkie związane są z podaniem innej formy leku, niestandardową drogą podania, czy zastosowaniem u danego pacjenta terapii, która standardowo nie jest przeznaczona do leczenia danej jednostki chorobowej. Przykładem takiej rzadkiej terapii może być dojelitowy wlew lewodopy stosowany u wąskiej grupy pacjentów z chorobą Parkinsona [15].

Terapie rzadkie, podobnie jak produkty lecznicze stosowane w chorobach rzadkich, mogą mieć trudności ze spełnieniem kryterium progu efektywności kosztowej zdefiniowanym przez ustawę refundacyjną (tzn. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekracza ustalony w ustawie o refundacji poziom trzykrotności PKB per capita), co powoduje pozostawanie ich poza refundacją. W takich sytuacjach na zastosowanie terapii mogą sobie pozwolić jedynie nieliczni pacjenci, a pozostali – ze względu na wysoki koszt terapii – nie podejmują leczenia.

Epidemiologia chorób rzadkich – Europa i świat

Choroby rzadkie dotyczą mniej niż 5 na 10 tys. osób, co może wskazywać, iż skala omawianego problemu jest niszowa. Jednak ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych chorób rzadkich w rzeczywistości problematyka ta dotyka setek milionów pacjentów na całym świecie.

Szacunki wskazują, że liczba obecnie zidentyfikowanych chorób rzadkich wynosi między 5 a 8 tysięcy. W literaturze medycznej co tydzień opisywanych jest pięć nowych chorób rzadkich [7]. Choroba rzadka, na różnych etapach życia, dotyka od 6% do 8% populacji [8].

*Nawet co 12-ta osoba
w populacji może być
dotknięta chorobą
rzadką*

Pomimo, iż każda z chorób rzadkich charakteryzuje się stosunkowo niską częstością występowania szacuje się, że razem dotyczą one od 27 do 36 milionów osób w samej Europie [8], 25 milionów Amerykanów i łącznie około 400 milionów na całym świecie [16].

Wśród chorób rzadkich:

- 65% ma ciężki przebieg [1],
- 50% dotyczy dzieci [17],
- 70% ujawnia się przed 2. rokiem życia [1],
- 35% prowadzi do zgonu w 1. roku życia [1],
- 30% pacjentów umiera przed 5. rokiem życia [17],
- 12% prowadzi do zgonu między 1. a 15. rokiem życia [1],
- 40-45% zgonów dotyczy dzieci przed 15. rokiem życia [17],
- w 50% chorób występuje dodatkowo opóźnienie rozwoju psychoruchowego [1].

Choroby rzadkie najczęściej rozpoznaje się w wieku dziecięcym (75% przypadków wszystkich chorób rzadkich), z tego względu choroby te odpowiedzialne są za 30% hospitalizacji w szpitalach dziecięcych [17].

Jednak patrzeć na choroby rzadkie jedynie przez pryzmat populacji pediatrycznej nie jest uzasadnione. Wydłużanie się życia ludzkiego, ułomność mechanizmów naprawczych ludzkiego ciała w podeszłym wieku oraz coraz doskonalsze metody diagnostyczne spowodowały, że choroby rzadkie coraz częściej są diagnozowane

Choroby rzadkie coraz częściej dotyczą starszych osób

także w populacji senioralnej. Trend ten dotyka wszystkich krajów wysokorozwiniętych, w tym również Polski.

Epidemiologia chorób rzadkich - Polska

W Polsce brakuje danych epidemiologicznych dotyczących chorób rzadkich i ultrarzadkich. Nie istnieje żaden oficjalny rejestr, czy też inne narzędzie umożliwiające wiarygodne oszacowanie rzeczywistej liczby chorych dotkniętych chorobami rzadkimi. Dane pacjentów dostępne w bazach Narodowego Funduszu Zdrowia, ze względu na niedoskonałości klasyfikacji służących do opisu jednostek chorobowych, dają możliwość jedynie szacunkowego określenia skali problemu.

Polskie dane epidemiologiczne o chorobach rzadkich są niepełne

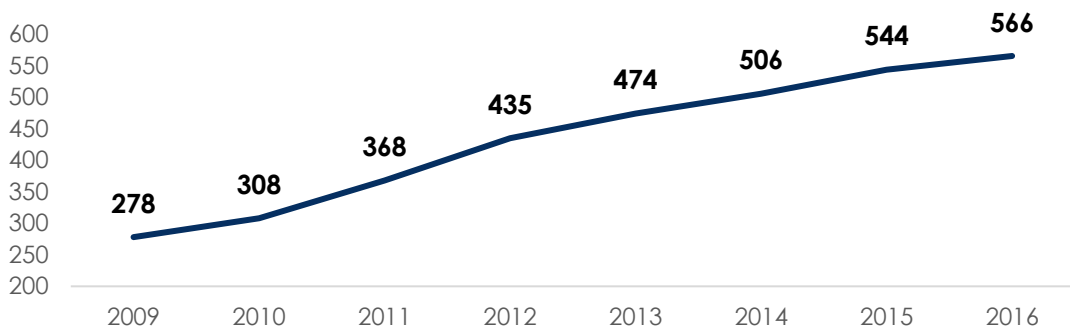
Taka próba została podjęta przez twórców projektu NPCR. Dokument opublikowany 10 czerwca 2019 r. (jak i późniejsze wersje NPCR) zawiera próbę oszacowania liczby pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi w Polsce na podstawie chorób uwzględnionych w klasyfikacji Orpha [10]. **Z analizy zostały wyłączone choroby rzadkie, nie posiadające przypisanego kodu ICD-10 oraz te, które były kodowane przy pomocy połączenia dwóch kodów ICD-10 z powodu braku możliwości zidentyfikowania ich w bazie świadczeń NFZ.** Wyłączono także rozpoznania ICD-10, których chorobowość w analizowanym okresie (lata: 2009–2017) wynosiła powyżej 19 tys. przypadków oraz rozpoznania, których zakres był zbyt szeroki (zawierał inne, dodatkowe jednostki chorobowe np. urazy), a także zdarzenia dotyczące pacjentów, którzy w całym powyższym okresie mieli wyłącznie jeden kontakt z ochroną zdrowia [10].

Oszacowana liczba pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi, definiowanymi algorytmem uwzględniającym powyższe założenia wynosi w Polsce około 1,6 miliona osób [10]. Dla porównania inne źródła (nakładające szacunkowe występowanie chorób rzadkich u 6-8% populacji na dane demograficzne) wskazują na 2,5 – 3 miliony chorych w Polsce [9], co wydaje się wskazywać na znaczne niedoszacowanie liczby pacjentów z chorobami rzadkimi w analizie z wykorzystaniem danych NFZ i przedstawionej powyżej metodologii.

Od 1,6 do 3 mln Polaków może być dotkniętych chorobami rzadkimi

Poniższy wykres przedstawia liczbę pacjentów z chorobami rzadkimi zidentyfikowanych na podstawie danych NFZ w poszczególnych latach.

Wykres 2. Liczba pacjentów z chorobami rzadkimi w Polsce zidentyfikowanych na podstawie danych NFZ w poszczególnych latach (w tys.)



Źródło: [10].

Zgodnie z analizą przedstawioną w NPCR każdego roku liczba pacjentów sukcesywnie rośnie, z 278 tys. w roku 2009 do 566 tys. w roku 2016. Niewątpliwie zwiększająca się liczba pacjentów z chorobami rzadkimi jest wynikiem rosnącej wiedzy o chorobach rzadkich (w tym zwiększaniem się liczby jednostek chorobowych), efektem postępu w diagnostyce, większej uwagi zwracanej na zagadnienie chorób rzadkich przez system ochrony zdrowia, jak również z roku na rok poprawiającej się jakości zasobów informacyjnych pozostających w dyspozycji NFZ.

W ostatnich latach co roku w bazach NFZ pojawia się ponad 200 tys. nowych pacjentów z rozpoznaną chorobą rzadką.

Wykres 3. Liczba nowych pacjentów z chorobami rzadkimi w Polsce zidentyfikowanych na podstawie danych NFZ w poszczególnych latach (w tys.)



Źródło: [10].

Bazując na obserwowanym trendzie można założyć, że w 2020 roku ze świadczeń NFZ może skorzystać w Polsce ponad 730 tys. osób spośród (prawdopodobnie) niemal 2 mln dotkniętych chorobą rzadką. Warto jednak zaznaczyć, że szacunek ten oparty został o algorytm rozpoznawania pacjentów z chorobą rzadką zastosowany na

Zwiększa się rozpoznawalność chorób rzadkich

Co roku w systemie ochrony zdrowia pojawia się 200 tys. nowych pacjentów z chorobą rzadką.

potrzeby NPCR, w związku z czym podana powyżej liczba chorych jest niedoszacowana.

Wśród nowych pacjentów z chorobami rzadkimi jednostki chorobowe z obszarów:

- nowotwory,
- nowotwory i choroby krwi,
- wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje,
- zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej,
- choroby układu nerwowego,
- choroby układu kostno-stawowego, mięśniowego i tkanki łącznej

odpowiadają za **ponad 70% wszystkich pacjentów** (30% stanowią inne rozpoznania) [10].

Warto też wspomnieć, że każdego roku w Polsce u około 20 tys. dzieci rozpoznaje się chorobę rzadką [17]. **Oznacza to, że około 180 tys. nowych pacjentów rocznie, to pacjenci, u których choroba rzadka została zdiagnozowana w późniejszym wieku.**

W 90% nowych pacjentów choroba rzadka jest diagnozowana w wieku dorosłym

Problemy w określeniu liczby chorych

Jak wcześniej wspomniano szacunki liczby pacjentów z chorobami rzadkimi prowadzone w oparciu o dane NFZ mogą być znacznie niedoszacowane.

Ze względu na swoją rzadkość występowania, choroby rzadkie i ultraradkie są bardzo trudne do zdiagnozowania: specjaliści nie mają doświadczenia w ich rozpoznawaniu, czasami niezbędne badania nie znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych [18], przez co nie są one elementem procesów diagnostycznych prowadzonych w zakresie świadczeń finansowanych ze środków publicznych. W konsekwencji pacjenci przez lata nie mają prawidłowo postawionej diagnozy. W sytuacji takiej może dojść do przedwczesnego zgonu pacjenta, co z oczywistych powodów skutkuje brakiem uwzględniania go w statystykach chorób rzadkich.

Świadomość lekarzy i diagnostyka kluczem do wczesnego wykrycia choroby rzadkiej

Problemy w określeniu liczby chorych z chorobami rzadkimi wynikają również z niedoskonałości klasyfikacji ICD-10. Brak w niej indywidualnych kodów ICD-10 dla poszczególnych jednostek chorobowych lub też praktyką jest stosowanie połączenie dwóch kodów. Według ekspertów **obecna klasyfikacja ICD-10 nie jest dostosowana do monitorowania chorób rzadkich** i trudno w oparciu o dane zbierane z jej

wykorzystaniem identyfikować i monitorować choroby rzadkie. Zmiana ma nastąpić w klasyfikacji ICD-11, która oficjalnie będzie wprowadzona od 1 stycznia 2022 r.

Klasyfikacja ICD-11 ma obejmować swoim zakresem wszystkie choroby rzadkie – do każdej z nich zostanie bowiem przypisany Ujednolicony Identyfikator Zasobów (ang. *Uniform Resource Identifier*, URI). Dzięki URI rejestratorzy, badacze i analitycy będą posiadali dostęp do szczegółowych danych epidemiologicznych i będą mogli się nimi dzielić. Nowa klasyfikacja ICD-11 powstaje obecnie we współpracy z wieloma partnerami, w tym z OrphaNet¹ [19].

Znaczenie szerokiej dostępności terapii w leczeniu chorób rzadkich

Jak zostało to już wyżej wspomniane, mimo iż większość chorób rzadkich to choroby genetyczne, to do tej grupy zaliczają się także np. bardzo rzadkie choroby zakaźne, autoimmunologiczne, czy nowotwory. Prowadzone leczenie każdej z tych chorób wymaga indywidualnego podejścia, odpowiedniego dla każdej jednostki chorobowej.

Szczególne znaczenie, ze względu na różnorodność chorób, ma **dostępność i refundacja szerokiego wachlarza terapii w postaci leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych**. Potrzebne jest bowiem pełne zaopatrzenie potrzeb chorego i maksymalne ograniczenie niekorzystnych skutków i konsekwencji danej choroby.

Przykładem, który pokazuje istotność dostępności różnego rodzaju terapii – nie tylko leków – jest fenylketonuria. Jest to dietozależna, genetyczna choroba rzadka, atakująca układ nerwowy, której „złotym standardem” leczenia jest stosowanie specjalnej, niskofenylalaninowej diety². W przypadku naturalnego przebiegu choroby u pacjenta dochodzi do zaburzeń neurologicznych z napadami

¹ **OrphaNet** – konsorcjum 40 państw, zarządzane przez zespół z Francuskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *French National Institute for Health and Medical Research*, INSERM) w 1997 r. w Paryżu.

² Fenylketonuria charakteryzuje się niedoborem enzymu - hydroksylazy fenylalaniny. Jego deficyt uniemożliwia przekształcanie fenylalaniny do tyrozyny i w konsekwencji prowadzi do gromadzenia się fenylalaniny we krwi. Wysokie stężenia fenylalaniny w konsekwencji uszkadzają ośrodkowy układ nerwowy na stałe i zaburzają prawidłowy rozwój dziecka [63].

Technologie nielekowe mogą być standardem terapii w chorobach rzadkich

padaczkowymi oraz znacznego upośledzenia rozwoju umysłowego i motorycznego. Wczesna diagnoza oraz zastosowanie odpowiedniej diety pozwala na uniknięcie niepożądanych efektów choroby i zapewnia normalne funkcjonowanie pacjenta w wieku dorosłym. Zastosowana dieta pełni tu funkcję terapii leczącej. Produkty, mające zastosowanie w leczeniu fenyloketonurii są produktami niskobiałkowymi, których cena bez refundacji sięga kilkuset złotych za jedno opakowanie. Jednak dzięki wczesnemu dostrzeżeniu problemu (relatywnie częste występowanie choroby: od 1:4,5 tys. urodzeń w Irlandii do 1:100 tys. urodzeń w Finlandii, a w Polsce 1: 7,5 tys. urodzeń), wprowadzeniu wiele lat temu przesiewowych testów diagnostycznych oraz zapewnieniu dostępności refundowanych środków dietetycznych, w obecnych czasach niezwykle rzadko spotyka się osoby z tą chorobą z prezentacją kliniczną jej niekorzystnych objawów.

Powyższy przykład wskazuje, jak wielką rolę w chorobach rzadkich odgrywa wczesna diagnoza oraz szybko wdrożona profilaktyka oraz jak wielkie znaczenie w terapii choroby rzadkiej może mieć technologia nielekowa.

Sieroce produkty lecznicze i dostępność terapii

Jedną z cech wspólnych produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich jest ich specyfika terapeutyczna, tj., jak zostało to już wyżej wspomniane, niskie zainteresowanie firm farmaceutycznych nieopłacalną produkcją i rozwojem nowych produktów leczniczych [1] (tzw. produkty „sieroce”). Wiąże się to z problemami dotyczącymi **powstania terapii** (rozwój i produkcja produktu leczniczego nie jest opłacalna dla jego wytwórcy) oraz **dostępności kosztowej** (gdzie produkt leczniczy został wyprodukowany, ale pacjenci nie mają finansowych możliwości jego kupna – co ma miejsce w przypadku brak refundacji/finansowania ze środków publicznych).

Na nieopłacalność, lub niską opłacalność produkcji i rozwoju nowych produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich składa się kilka elementów:

Produkty lecznicze stosowane w chorobach rzadkich to często terapie sieroce

Koszty leków sierocych mają uzasadnienie w kosztach ich powstania i sprzedaży możliwych do realizacji

- **koszty realizacji prac przedklinicznych** (identyfikacja cząsteczki będącej „kandydatem” na produkt leczniczy, jej rozwój i badania do momentu rozpoczęcia badań klinicznych), jak i czas trwania prac są porównywalne z innymi jednostkami chorobowymi
- **przeprowadzenie badań klinicznych**, niezbędnych do określenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii napotyka trudności w postaci problemów z

rekrutacją odpowiedniej liczby pacjentów (jest ich mało, mogą być rozproszeni po całym świecie, dodatkowo często kilku pacjentów włączonych do badania klinicznego obejmuje całą populację pacjentów z daną jednostką chorobową)

- **potencjał sprzedażowy dla nowego produktu leczniczego jest ograniczony** w większości jednostek chorobowych do kilku – kilkuset tysięcy pacjentów na świecie – przy takiej skali produkcji może być trudne pokrycie kosztów związanych z fazą R&D oraz bieżących kosztów wytwarzania produktu – jest to też przyczyna wysokiego kosztu części z nowoczesnych terapii stworzonych intencjonalnie celem leczenia chorych z chorobami rzadkimi.

Decydenci systemów ochrony zdrowia, zarówno na poziomie europejskim, jak i w poszczególnych państwach, doskonale zdają sobie sprawę z niskiej opłacalności rozwoju produktów leczniczych w chorobach rzadkich. Dlatego też, w trosce o dobro pacjentów dotkniętych tymi chorobami, przyjęto akty prawne, mające na celu określenie statusu „sierociego produktu leczniczego” i wprowadzenie odpowiednich zachęt dla sponsorów do prowadzenia prac nad wprowadzeniem do obrotu nowych terapii. W regulacji nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady stwierdzono, iż:

„Niektóre stany chorobowe występują tak rzadko, że koszt opracowania i wprowadzenia na rynek produktu leczniczego mającego służyć diagnozowaniu, zapobieganiu lub leczeniu takiego stanu chorobowego nie zostałby zwrócony z przewidywanej sprzedaży tego produktu leczniczego; przemysł farmaceutyczny niechętnie podejmowałby się opracowania leku w normalnych warunkach rynkowych; takie produkty lecznicze nazywane są sieroce” [6].

Pierwszą z regulacji prawnych, która odnosiła się do sierocych produktów leczniczych była stworzona w 1983 przez rząd Stanów Zjednoczonych ustawa *Orphan Drug Act*. Przedmiotowy akt zawierał (oprócz wspomnianej już wcześniej oficjalnej definicji choroby rzadkiej) m.in. zachęty ułatwiające szybkie wprowadzenie tych produktów leczniczych do obrotu (zwolnienie z opłat rejestracyjnych, pomoc publiczną w zakresie kosztów badań klinicznych, 7-letni okres wyłączności na produkcję i sprzedaż). Kolejnymi krajami wprowadzającymi określone regulacje prawne były Japonia oraz Australia [20].

Unia Europejska stosuje zachęty w rozwijaniu terapii stosowanych w chorobach rzadkich

Regulacje europejskie pojawiły się w 2000 roku, kiedy to Unia Europejska wprowadziła dla państw członkowskich przywołane już powyżej Rozporządzenie 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych (*dalej: Rozporządzenie 141/2000*). Dzięki temu rozporządzeniu, została przyjęta wspólna procedura oznaczania produktów leczniczych jako sieroce, a dla producentów wprowadzono **dodatkową ochronę rynkową** i zapewniono odpowiednie **zachęty w zakresie prac badawczo-rozwojowych** (wśród nich należy wymienić doradztwo w zakresie przeprowadzania różnorodnych testów i prób niezbędnych do wykazania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, automatyczny dostęp do procedury scentralizowanej - uzyskanie świadectwa dopuszczenia do obrotu jednocześnie we wszystkich krajach Wspólnoty, zwolnienie lub zmniejszenie opłat rejestracyjnych) [20].

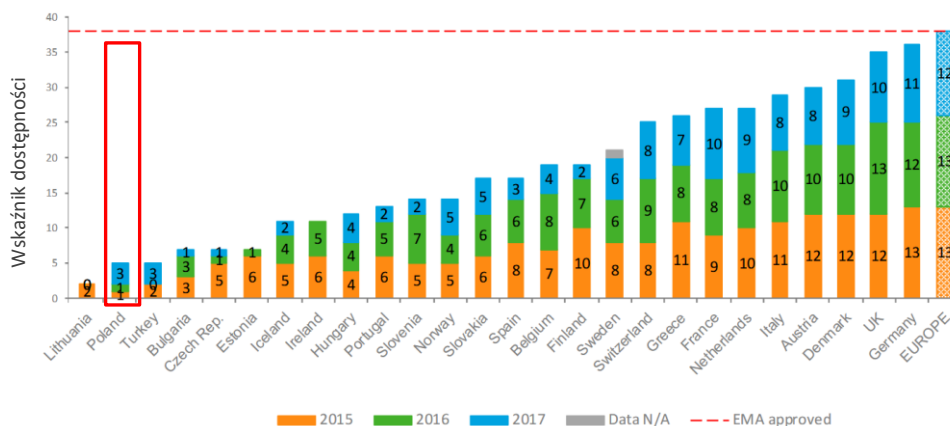
W Polsce nie obowiązuje żadna oficjalna definicja sierociego produktu leczniczego. Pojęcie to pojawia się tylko w art. 4b ustawy Prawo farmaceutyczne, odwołując się jednak wprost do rozporządzenia unijnego [5]. W projekcie NPCR z kwietnia 2020 pojawiła się definicja leku stosowanego w chorobie rzadkiej, co zostało już omówione wcześniej.

Ułatwienia i zachęty możliwe są do przyznania już na etapie prac poprzedzających uzyskanie decyzji o wprowadzeniu produktu do obrotu – produkt leczniczy może otrzymać wówczas tzw. desygnację sierociego produktu leczniczego, która po uzyskaniu formalnej rejestracji (dopuszczenia do obrotu) zostaje przekształcona w status sierociego produktu leczniczego.

Dostępność zarejestrowanych w UE terapii na choroby rzadkie jest indywidualną decyzją poszczególnych krajów

Rejestracja produktu leczniczego przez Komisję Europejską (KE) umożliwia wprowadzenie go do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE. **Jednak ostateczna jego dostępność dla pacjentów (głównie wynikająca z zapewnienia finansowania ze środków publicznych / refundacji) podlega bezpośredniej kontroli odpowiednich organów w poszczególnych państwach członkowskich.** W każdym kraju z osobna produkt musi np. przejść proces refundacyjny, stąd też **różna jest dostępność sierocych produktów leczniczych w krajach członkowskich** [2].

Wykres 4. Wskaźnik dostępności mierzony liczbą leków sierocych dostępnych dla pacjentów w krajach europejskich wg stanu na koniec 2018 r. - w większości krajów jest to punkt, w którym produkt uzyskuje dostęp do listy refundacyjnej



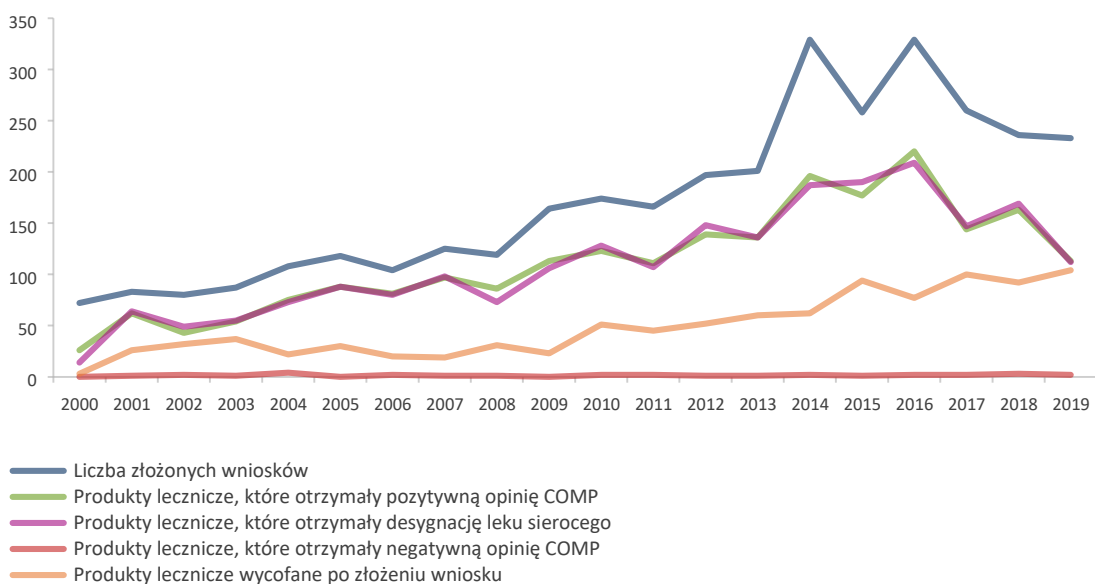
Źródło: [2].

Warto zauważyć, że zachęty stosowane dla producentów terapii stosowanych w chorobach rzadkich na etapie przedsprzedażowym rzadko mają wymiar finansowy (są to raczej działania ograniczające koszty, doradztwo w procesach przedrejestracyjnych, itp.). **Wytwórca terapii realnie zaczyna odzyskiwać środki zainwestowane w stworzenie terapii dopiero w momencie, w którym pacjenci zaczynają przyjmować lek na warunkach komercyjnych. Jeśli produkt leczniczy nie jest stosowany, bo jego koszty przewyższają możliwości zakupowe pacjentów, a państwo nie decyduje się na jego objęcie refundacją, wytwórca nie ma możliwości uzyskania zwrotu z zainwestowanych środków.** Brak realnej możliwości sprzedaży może finalnie doprowadzić danego producenta do decyzji o wycofaniu się z dalszego rozwoju terapii dla pacjentów z chorobami rzadkimi.

Jak wynika z danych EMA, w latach 2000 – 2019 złożono łącznie 3 443 wnioski o nadanie produktom leczniczym sieroczej desygnacji z czego 65% z nich (2 247) otrzymało pozytywną opinię Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP). W rezultacie 99% (2 233) z wszystkich pozytywnie zaopiniowanych przez COMP produktów leczniczych otrzymało desygnację sierocą. Na przestrzeni lat liczba składanych wniosków sukcesywnie rosła. Najwięcej wniosków złożono w 2014 i w 2016 roku.

Producent leku sierociego uzyskuje realne korzyści finansowe w momencie rozpoczęcia jego sprzedaży

Wykres 5. Wnioski o nadanie produktowi leczniczemu desygnacji sierocej złożone do EMA w latach 2000 – 2019



Źródło: [21].

Najwięcej desygnacji, bo aż 209, nadano w 2016 roku. W tym też roku złożono 329 wniosków. Z kolei w 2019 roku desygnację otrzymało 112 z 233 leków [22].

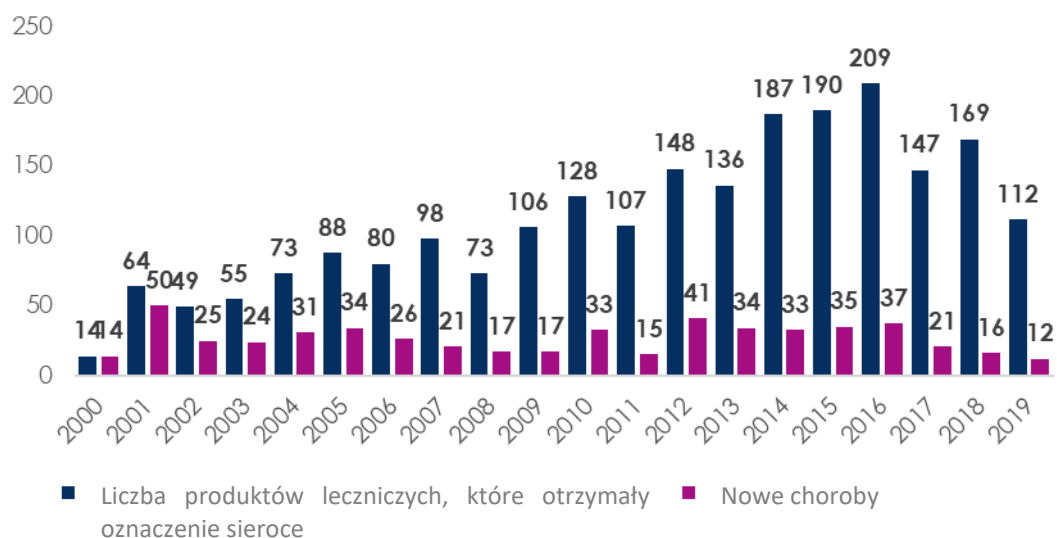
Tabela 2. Wnioski o nadanie produktowi leczniczemu desygnacji sierocej złożone do EMA w latach 2000 - 2019

	2000 - 2005	2006 - 2010	2011 - 2015	2016	2017	2018	2019	Razem
Liczba złożonych wniosków	548	686	1 151	329	260	236	233	3 443
Pozytywna opinia COMP	348	500	759	220	144	163	113	2 247
Negatywna opinia COMP	8	6	7	2	2	3	2	30
Produkty lecznicze, które otrzymały desygnację leku sierocego	343	485	768	209	147	169	112	2 233
Produkty lecznicze wycofane po złożeniu wniosku	150	144	313	77	100	92	104	980

Źródło: [21].

Zdecydowana większość produktów, które otrzymują tzw. desygnację sierocę produktu leczniczego (orphan designation – ang.) dotyczy co roku chorób rzadkich już znanych. Około 10-30% leków to takie, które są adresowane potrzebom pacjentów w nowych chorobach rzadkich.

Wykres 6. Liczba produktów leczniczych, które otrzymały desygnację sierocą w latach 2000 – 2019, w tym liczba produktów leczniczych na nowe choroby

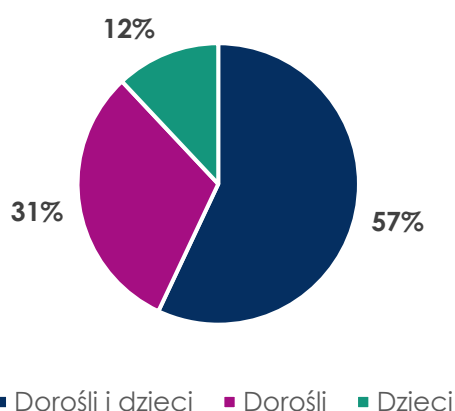


Źródło: [21].

Produkty lecznicze z desygnacją sierocą w większości są przeznaczone zarówno dla dzieci jak i dla dorosłych

Większość produktów leczniczych, którym KE przyznała desygnację sierocą w latach 2000-2019 mogła być stosowana zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Produkty lecznicze stosowane tylko u dzieci stanowiły 12% wszystkich sierocych produktów leczniczych [21].

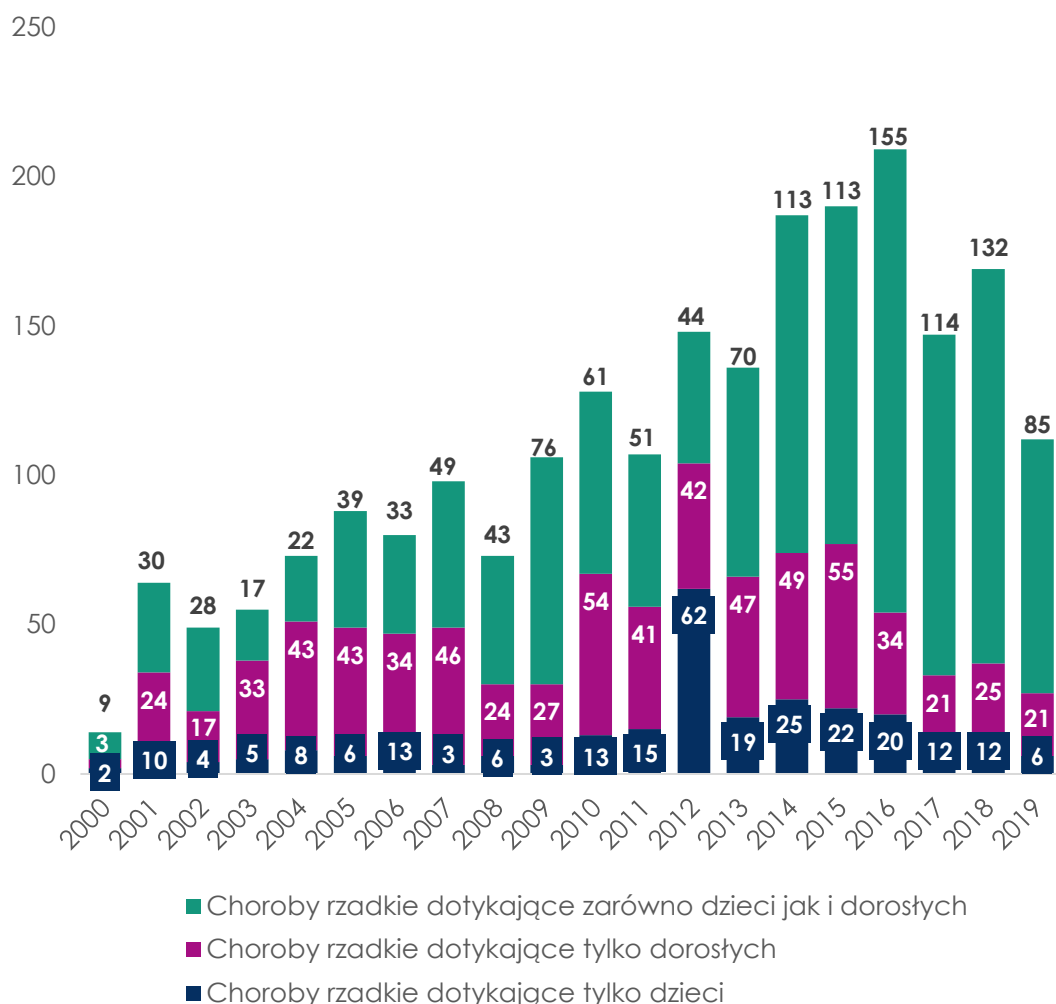
Wykres 7. Odbiorcy produktów leczniczych, którym przyznano desygnację sierocą w latach 2000 - 2019



Źródło: [21].

Podobnie większość chorób na jakie przeznaczane były produkty lecznicze z desygacją sierocą również były chorobami dotyczącymi zarówno dzieci, jak i dorosłych (średnio 55% rocznie) [21].

Wykres 8. Choroby rzadkie, na jakie przeznaczane były produkty lecznicze, które otrzymały desygację sierocą, lata 2000 – 2019

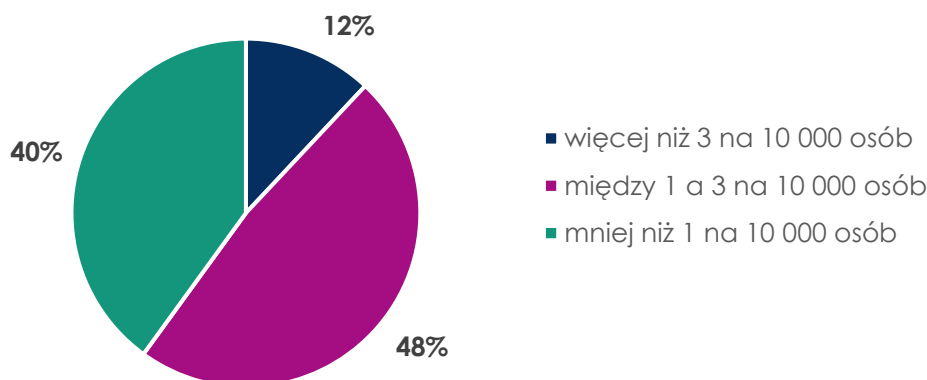


Źródło: [21].

Grupy pacjentów dla których pojawiają się nowe sieroce produkty lecznicze są z reguły mniejsze, niż wskazuje na to definicja choroby rzadkiej

Mimo, iż chorobę rzadką określa się jako chorobę występującą u mniej niż 5 na 10 tys. osób, to najczęściej produkty lecznicze, które uzyskały sierocą desygację przeznaczane były na choroby, które charakteryzowały się występowaniem u mniej niż 3 na 10 tys. osób (łącznie 88% desygacji). Choroby występujące częściej, niż 3 na 10 tys. osób, stanowiły 12% wszystkich produktów z desygacją sierociego produktu leczniczego.

Wykres 9. Występowanie choroby rzadkiej, na jaką przeznaczony był produkt leczniczy z otrzymaną desygnacją sierocą



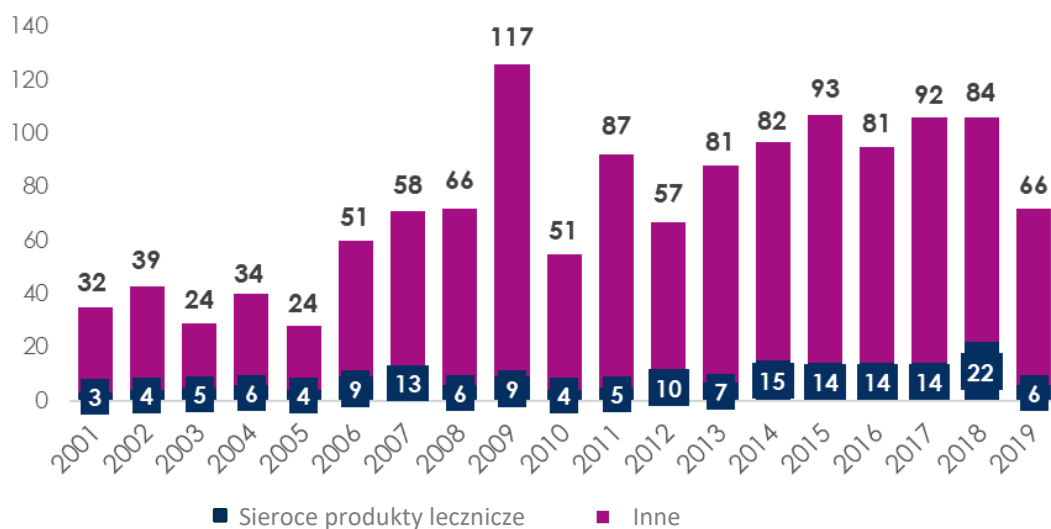
Źródło: [21].

Desygnacja sieroca to nie jest pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu

Jak wcześniej wspomniano nadanie terapii desygnacji sieroczej nie oznacza jednak, że produkt leczniczy zostanie dopuszczony do obrotu. Desygnacja sieroca upoważnia tylko jego producenta do korzystania z zachęt w zakresie prac badawczo-rozwojowych, specjalnie przeznaczonych dla tych produktów.

W latach 2001 – 2019 EMA dopuściła łącznie do obrotu 170 sierocych produktów leczniczych. **Stanowiły one 12% wszystkich dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych.** Największa ich ilość (22) została dopuszczona w 2018 roku (21% wszystkich leków). W ostatnim, 2019 roku dopuszczono do obrotu 6 sierocych produktów leczniczych [22].

Wykres 10. Liczba sierocych produktów leczniczych dopuszczonych przez EMA do obrotu



Źródło: [22].

Co roku do obrotu w Europie zostaje dopuszczonych kilku do kilkunastu produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich. Niejednokrotnie polscy pacjenci muszą na ich realną dostępność poczekać wiele lat, co zostanie dokładniej przedstawione w dalszej części opracowania.

Rozdział II: Terapie w chorobach rzadkich w dokumentach rządowych

Problematyka dostępności terapii w chorobach rzadkich została poruszona w wielu istotnych dokumentach rządowych

Wyrazem podejścia regulatora do problematyki chorób rzadkich i terapii z nimi się wiążących są oficjalne dokumenty opracowane przez stronę rządową, lub nad którymi prace wciąż trwają. Do najważniejszych należą:

1. Polityka Lekowa Państwa na lata 2018-2022,
2. projekty Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich,
3. projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej.

Poniżej omówiono te dokumenty w kontekście tematów związanych z terapiami w chorobach rzadkich, pod względem ich zawartości oraz stanu procesu legislacyjnego.

Terapie stosowane w chorobach rzadkich w kontekście Polityki Lekowej 2018-2020

W 2018 r. z inicjatywy resortu zdrowia został stworzony dokument Polityka Lekowa Państwa (dalej jako: „Polityka Lekowa”). W dniu 18 września 2018 r. przedmiotowy dokument został przyjęty przez Radę Ministrów.

Dokument ten, mimo że posiada charakter polityczny wyznacza średnio- i długoterminowe cele strategiczne, jakie są stawiane w zakresie gospodarowania lekami w latach 2018-2022. Polityka Lekowa Państwa została przygotowana w oparciu o założenia Światowej Organizacji Zdrowia z 2016 roku dotyczące tworzenia i wdrażania narodowej polityki lekowej [23].

W ramach omawianego dokumentu zwrócono między innymi uwagę na konieczność zapewnienia zwiększonej dostępności do niezbędnej farmakoterapii w zakresie chorób rzadkich i ultraradkich. Uzasadniając potrzeby takiej zmiany wskazano, że ma to pozwolić na uniknięcie sytuacji wykluczania pacjentów, których liczba jest populacyjnie znacznie mniejsza, niż ma to miejsce w przypadku chorób powszechnych.

Warto podkreślić, że powyższe uzasadnienie pojawia się w polskim oficjalnym dokumencie niemal 20 lat po rozporządzeniu nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego

i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, w którym stwierdzono, że pacjenci cierpiący na choroby rzadkie zasługują na taką samą jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych jak inni pacjenci [4], a wychodząc naprzeciw intencjom europejskiego legislatora można by również domniemywać o takiej samej dostępności pacjentów do leczenia.

Choroby rzadkie i ultraradkie - jeden z priorytetów Polityki Lekowej

Jednym z problemów, które zostały zaadresowane w ramach Polityki Lekowej jest dostępność pacjentów do leków sierocych (warto zauważyć że określenie „lek” jest definicyjnie zakresem węższym, niż przyjęte w regulacjach UE określenie „produkt leczniczy”). Farmakoterapie chorób rzadkich, z uwagi na ich wpływ na budżet, są zwykle oceniane w analizach farmakoekonomicznych jako terapie drogie, tym samym nie spełniają kryterium efektywności kosztowej, co utrudnia podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Efektywność kosztowa oraz poziom współpłacenia w grupach szczególnie wrażliwych społecznie³, pozwoliły na przedstawienie w Polityce Lekowej rozwiązań, które mają być narzędziem do zwiększenia refundacji terapii sierocych, zwiększając tym samym szanse na terapię dla pacjentów zdiagnozowanych z chorobą rzadką i ultraradką.

Rozwiązania proponowane w Polityce Lekowej

Terapie w chorobach rzadkich powinny być oceniane według innych procedur

Jedną z głównych rekomendacji, jakie pojawiły się w Polityce Lekowej w zakresie terapii sierocych, jest **odstępstwo od ogólnej procedury oceny leków (terapii) z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet**. Racjonalizacja podejmowanych decyzji refundacyjnych miałyby odbyć się poprzez zastosowanie w ramach ustawy refundacyjnej dodatkowych kryteriów, jako narzędzi wspomagających podejmowanie decyzji.

Na przykładzie innych krajów oraz regionów (Kanada, Korea, Afryka Południowa, Kolumbia, Tajlandia, Węgry, włoska Lombardia) przy ocenie technologii lekowych w przypadku leków sierocych autorzy Polityki Lekowej proponują **wprowadzenie dodatkowych narzędzi, które będą oparte na metodzie wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA)**.

³ Zastosowanie odpowiednich mechanizmów w zakresie korekty poziomu współpłacenia w przypadku grup szczególnie wrażliwych jest jednym z założeń Polityki Lekowej.

MCDA jest metodą wyboru optymalnego wariantu decyzyjnego. Umożliwia porównywanie wielu opcji charakteryzujących się wielowymiarowymi efektami względem założonych przez decydenta kryteriów. Metoda zaczyna być wykorzystywana w farmakoekonomice w odpowiedzi na brak narzędzi, które mierzyłyby dodatkowe korzyści (obok dotychczas powszechnie stosowanego wymiaru finansowego czy efektywności) z wykorzystania danej technologii medycznej, jak również umożliwia branie pod uwagę aspektów społeczno-ekonomicznych w uporządkowany i transparentny sposób.

Metoda MCDA w dotychczasowej praktyce innych państw jest wykorzystywana:

- przy tworzeniu wytycznych do oceny leków sierocych, ich walidacji (np. w Hiszpanii - Katalonia),
- w trakcie tworzenia programów pilotażowych (np. w Kanadzie),
- w ocenie nowych szpitalnych technologii medycznych (np. na Węgrzech).
- w Szwecji analiza wielokryterialna wykorzystywana jest przez rządową agencję oceniającą technologie medyczne - Tandvårdssoch Läkemedelsförmånsverket (TLV), która rekomenduje refundację leku w oparciu o 3 kluczowe kryteria tj.:
 - efektywność kosztową,
 - zasadę równości społecznej oraz
 - zasadę solidarności społecznej.
- we włoskiej Lombardii model MCDA jest używany do oceny technologii medycznych – wyrobów medycznych, procedur interwencyjnych, produktów medycznych oraz technologii wykorzystywanych w diagnostyce.

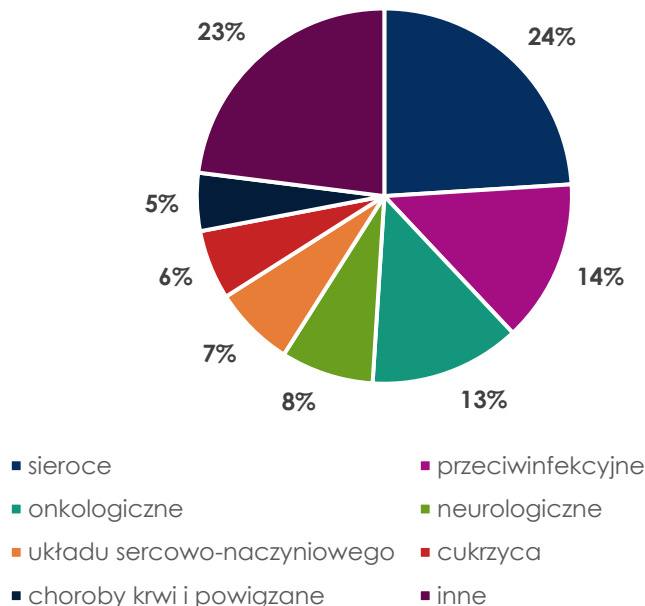
Zgodnie z treścią Polityki Lekowej MCDA ma być wykorzystywana jako narzędzie, które pozwoli na ocenę nie tylko nakładów finansowych i efektywności, ale również będzie brało pod uwagę aspekty społeczno-ekonomiczne. Pozwoli to na wybranie wariantu optymalnego względem kryteriów przyjętych dla objęcia leku refundacją.

Ponadto w ramach MCDA, w trakcie oceny technologii sierocych, uwzględniony ma być fakt **dużego znaczenia społecznego danego schorzenia, brak występowania alternatyw terapeutycznych, jak również inne elementy, które podczas „standardowego” postępowania refundacyjnego nie są uwzględniane.**

Innym narzędziem przedstawionym w Polityce Lekowej są próby **ponadnarodowego pozyskiwania terapii dla pacjentów z chorobami rzadkimi**. Rozwiązanie takie w pierwszym etapie miałyby polegać na przeprowadzeniu analizy wykonalności i efektywności wspólnych międzynarodowych negocjacji, a być może w przyszłości również doprowadzić do zakupów centralnych w zakresie leków sierocych. W zamyśle polskiego rządu Polska ma prowadzić te działania w ramach prac Grupy Wyszehradzkiej oraz państw Europy Wschodniej (V4+). Rozwiązanie takie w dłuższej perspektywie miałyby doprowadzić do uzyskania przystępnych cen leków sierocych.

W latach 1996-2020 sierocele produkty lecznicze stanowiły około 24% nowych substancji czynnych które pojawiły się na rynku, a ich udział w przyszłości może rosnać. Według autorów Polityki Lekowej zapewnienie dostępności pacjentom leków w chorobach sierocych będzie stanowiło duże wyzwanie dla płatnika publicznego.

Wykres 11. Udział sierocych produktów leczniczych w liczbie nowych substancji czynnych w 1996-2020



Źródło: [24].

*Przyjęcie NPCR w
Polsce jest opóźnione
już o 7 lat*

Terapie stosowane w chorobach rzadkich w kontekście Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich

Rada Unii Europejskiej w 2009 r. zaleciła Państwom Członkowskim ustanowienie i realizację planów lub strategii dotyczących chorób rzadkich. Działanie te miały zmierzać do zapewnienia dostępu do opieki, w tym diagnostyki, leczenia i rehabilitacji, osobom cierpiącym na choroby rzadkie. Zalecenia te miały zostać zrealizowane nie później, niż do końca 2013 r. [25].

Prace nad przyjęciem Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich trwają w Polsce od lat, natomiast na koniec sierpnia 2020 r. prace te nie zostały jeszcze zakończone. Jedynym publicznie dostępnym projektem NPCR był projekt załączony do uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich z dnia 7 czerwca 2019 r. [26] (dalej jako: „**Projekt 2019 r.**”). W ramach prac nad niniejszym opracowaniem pozyskano w trybie dostępu do informacji publicznej projekt Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich od Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia aktualny na dzień 2 kwietnia 2020 r. (dalej jako: „**Wersja robocza Projektu**”). Projekt nie zawiera konkretnej daty, natomiast widnieje na nim rok 2019.

Projekt 2019 i Wersja robocza Projektu w dalszej części będą łącznie określane jako „**Projekty**”.

Projekty zakładają realizację czterech priorytetów za pomocą dziewięciu obszarów tematycznych celem doskonalenia rozwiązań prawnych, organizacyjnych, systemowych, edukacyjnych i społeczno-socjalnych dedykowanych osobom i rodzinom dotkniętym chorobami rzadkimi.

Tabela 3. Priorytety i obszary tematyczne, których realizację zakładają Projekty NPCR

PRIORYTETY	OBSZARY TEMATYCZNE
<ul style="list-style-type: none">• Rozpoznanie i leczenie	<ul style="list-style-type: none">• Sieć ośrodków referencyjnych• Diagnostyka chorób rzadkich• Leczenie chorób rzadkich• Ciągłość opieki• Rejestry chorób rzadkich i ujednolicona kodyfikacja
<ul style="list-style-type: none">• Akceptacja i wsparcie	<ul style="list-style-type: none">• Włączenie społeczne, edukacyjne i zawodowe• Wsparcie środowiskowe i społeczne
<ul style="list-style-type: none">• Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none">• Rehabilitacja i stymulacja rozwoju

- Edukacja, nauka, informacja i świadomość społeczna (w Projekcie uzyskany trybie dostępu do informacji publicznej jako: „Edukacja, badania naukowe, informacja i świadomość społeczna”)

- Edukacja i świadomość społeczna

System opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi powinien być oparty na zasadzie egalitaryzmu

W Roboczej wersji Projektu zostało dodatkowo wskazane, że choroby rzadkie są w Polsce obszarem priorytetowym w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego, a system opieki zdrowotnej dla pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi jest **oparty na zasadzie egalitaryzmu**.

Wybrane obszary tematyczne.

Każdy z obszarów tematycznych określonych w Projektach jest ważnym krokiem ku polepszeniu warunków życiowych osób cierpiących na choroby rzadkie. Niemniej ze względu na temat przedmiotowego raportu poniżej zostaną opisane te aspekty, które mogą być kluczowe dla zapewnienia realnego dostępu pacjentów do terapii w chorobach rzadkich.

Wskazane propozycje rozwiązań podzielono na zarys ogólny – w którym prezentujemy sposób w jaki dane rozwiązanie zostało opisane w Projektach oraz wybrane rekomendacje projektodawców odnoszące się w szczególności do zmian prawnych, które zgodnie z Projektami mają wspomóc realizację danego obszaru.

W niektórych obszarach wskazaliśmy różnice pomiędzy Projektem 2019, a Roboczą wersją Projektu w formie tekstu jednolitego (z zaznaczeniem kolorem czerwonym zidentyfikowanych zmian). Jednocześnie w formie komentarza zamieszczamy ocenę wpływu zmiany na dostępność terapii dla pacjenta z chorobą rzadką.

Tabela 4. Omówienie wybranych obszarów tematycznych wskazanych w Projektach NPCR

Sieć ośrodków referencyjnych	<p>Zarys ogólny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • art. 12 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE z dnia 9 marca 2011 r. w sprawie stosowania praw pacjentów w transgranicznej opiece zdrowotnej przewiduje wzmocnioną współpracę państw członkowskich, w tym kryteria i warunki dotyczące europejskich sieci referencyjnych (ERN - European Reference Networks) oraz świadczeniodawców; • polskie podmioty uczestniczą już w niektórych zatwierdzonych przez Komisję Europejską europejskich sieciach referencyjnych; • jak wskazano w Wersji roboczej Projektu Ministerstwo Zdrowia wspiera rozszerzenie ERN o kolejne ośrodki z kraju; <p>Wybrane rekomendacje projektodawców:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność określenia ram prawnych dla powoływania oraz zasad i mechanizmu funkcjonowania ośrodków referencyjnych i centrów eksperckich w Polsce; <p>KOMENTARZ: zmiana POZYTYWNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>szybsze procesy diagnostyczne, skrócenie czasu do wdrożenia terapii;</i> • <i>barierą dla niektórych pacjentów może być odległość od miejsca zamieszkania do ośrodka referencyjnego, co należy mieć na uwadze przy decyzji o lokalizacji ośrodka.</i>
Diagnostyka chorób rzadkich	<p>Zarys ogólny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • właściwe oraz wystarczająco wczesne rozpoznanie chorób rzadkich jest warunkiem rozpoczęcia prawidłowego leczenia przyczynowego lub wyłącznie objawowego oraz jego powodzenia; • opóźnione lub błędne rozpoznanie choroby rzadkiej jest spowodowane przede wszystkim ograniczoną dostępnością niezbędnych specjalistycznych badań diagnostycznych, jak również brakiem wystarczającej wiedzy o chorobach rzadkich wśród lekarzy; <p>Wybrane rekomendacje projektodawców:</p> <ul style="list-style-type: none"> • określenie ram prawnych dla badań genetycznych; • weryfikacja świadczeń gwarantowanych w obszarze badań diagnostycznych; <p>KOMENTARZ: zmiana POZYTYWNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>likwidacja barier kosztowych w procesach diagnostycznych;</i> • <i>skrócenie czasu do diagnozy;</i> • <i>skrócenie czasu do wdrożenia efektywnego leczenia</i>

Zarys ogólny:

- polskie prawodawstwo definiuje transparentne zasady i wytyczne dotyczące procedury oceny i finansowania świadczeń nielekowych i lekowych ze środków publicznych;
- w Wersji roboczej Projektu projektodawcy dodatkowo wskazali, że w dalszych pracach nad stworzeniem operacyjnej części NPCR należy rozpocząć dyskusję nad odstąpieniem od utylitarne go podejścia do oceny efektywności kosztowej technologii stosowanych w chorobach rzadkich oraz nad wzrostem poziomu refundacji leków im dedykowanych;
- osoba z diagnozą choroby rzadkiej ma prawo do terapii o takiej samej jakości, bezpieczeństwie oraz efektywności jak osoby chorująca na inne, częściej występujące, schorzenia;
- [tekst jednolity porównujący fragment Projektu 2019 oraz Wersji roboczej Projektu odnoszący się do refundacji]:
 „Refundacja ~~leków produktów leczniczych~~ stosowanych w rzadkich chorobach nie jest w UE ujednoczona, każdy kraj stosuje własne kryteria. ~~Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenie farmakoeconomicznej, analogicznej do pozostałych terapii w większości rozwiniętych krajów.~~ Wymagania rejestracyjne są też zupełnie inne, niż te odnoszące się do refundacji, pod uwagę brane są zupełnie inne aspekty. W momencie podejmowania decyzji refundacyjnych jest już więcej dowodów na praktyczną skuteczność terapii. ~~W przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich warto rozważyć odstępstwo od ogólnie przyjętej procedury oceny produktów leczniczych 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 czy tworzenia programów pilotażowych.~~ Wszystkie procesy zmierzają do tego, aby pacjent otrzymał skuteczne, bezpieczne i adekwatne do potrzeb leczenie.”
- na dzień publikacji Projektu 2019 refundowane były 42 leki w chorobach rzadkich, a w Wersji roboczej Projektu wskazano, że na dzień publikacji refundowane było 47 leków w chorobach rzadkich – **co zdaniem projektodawców oznacza, że dla 30% produktów sierocych została w Polsce pozytywnie zakończona procedura refundacyjna, wraz ze wszystkimi jej elementami;**

Wybrane rekomendacje projektodawców:

- weryfikacja wykazu świadczeń gwarantowanych pod kątem dostępu do terapii w chorobach rzadkich;
- ułatwienie dostępu do leków, identyfikacja nowych technologii (system horizon scanning), innych terapii i procedur terapeutycznych (przeszczepienia, terapia genowa), **docelowo odejście od stosowania kryterium kosztowego QALY [dodano w Projekcie uzyskanym w trybie dostępu do informacji publicznej];**
- opracowanie zasad dostępu do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego, innowacyjnych leków i terapii eksperymentalnych, umożliwiających w uzasadnionych przypadkach ich niezwłoczne wprowadzenie do systemu refundacji;
- **opracowanie zasad wprowadzania do systemu refundacji leków stosowanych w terapii chorób rzadkich, umożliwiających szybszy dostęp do innowacyjnych metod leczenia [dodano w Projekcie uzyskanym w trybie dostępu do informacji publicznej];**
- wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka opartych o uzyskane efekty zdrowotne w przypadku finansowania technologii medycznych o nie w pełni udowodnionej skuteczności;
- zapewnienie możliwości konsultacji specjalistycznej dla pacjentów i lekarzy z wykorzystaniem rozwiązań telemedycznych i teleinformatycznych.

KOMENTARZ: zmiana POZYTYWNA

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>rozszerzenia obszaru zainteresowania regulatora z „leków” na „produkty lecznicze”, co gwarantuje pacjentom lepszy dostęp do terapii;</i> • <i>wprowadzenie nowych procedur oceny terapii stosowanych w chorobach rzadkich, co umożliwi likwidację barier dotychczas występujących;</i> • <i>uwagę zwraca zastosowanie określenia „docelowo” co może wskazywać że zmiany związane z modyfikacją polityki lekowej w obszarze chorób rzadkich oraz proponowane rozwiązania nie będą pierwszymi, które będą podlegać implementacji, a ich termin wdrożenia pozostaje bliżej nieokreślony.</i>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Ciągłość opieki</p>	<p>Zarys ogólny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecnie nie istnieją procedury regulujące przekazywanie dorastających pacjentów pod opiekę lekarzy osób dorosłych; <p>Wybrane rekomendacje projektodawców:</p> <ul style="list-style-type: none"> • identyfikacja ośrodków odpowiednich dla młodych dorosłych pacjentów, w których będzie możliwe kontynuowanie leczenia; <p>KOMENTARZ: zmiana POZYTYWNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>zapewnienie ciągłości terapii;</i> • <i>transfer wiedzy o pacjencie i jego historii choroby pomiędzy ośrodkami nim się zajmującym w wieku dziecięcym i dorosłym.</i>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Rejestry chorób rzadkich i ujednolicona kodyfikacja</p>	<p>Zarys ogólny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasyfikacja jednostek chorobowych jest podstawowym narzędziem epidemiologicznym, które umożliwia wymianę danych pomiędzy interesariuszami; • obecnie w Polsce identyfikujemy następujące systemy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów (WHO-ICD). Ze względu na jej ogólnikowość, nieprecyzyjność, prowadzone są obecnie prace nad implementacją kolejnej wersji klasyfikacji (ICD-11); ○ klasyfikacja organizacji ORPHANET (kod ORPHA). Kody ORPHA zawierają unikalny numer choroby rzadkiej oraz jej nazwę; ○ klasyfikacja Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), która skupia się na schorzeniach uwarunkowanych genetycznie; <p>Wybrane rekomendacje projektodawców:</p> <ul style="list-style-type: none"> • identyfikacja istniejących rejestrów chorób rzadkich oraz uporządkowanie ich statusu prawnego; • rozbudowa rejestru chorób rzadkich o kolejne jednostki chorobowe w miarę powstawania ośrodków referencyjnych; • określenie platformy, na której będą prowadzone rejestry chorób rzadkich; • rozpowszechnienie uprawnień do nadawania kodów ORPHA, OMIM, w przyszłości z uzupełnieniem ICD-11; • zmiana raportowania chorób rzadkich w systemie NFZ poprzez wprowadzenie wymogu stosowania kodu ORPHA przy rozliczaniu świadczeń u chorego na chorobę rzadką; <p>KOMENTARZ: zmiana POZYTYWNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>poprawa jakości danych o epidemiologii chorób rzadkich;</i> • <i>poprawa jakości danych w posiadaniu NFZ;</i> • <i>możliwość stosowania porozumień dzielenia ryzyka opartych o efekt terapeutyczny co może zwiększyć dostępność terapii dla szerszych populacji pacjentów</i>

W wersji roboczej projektu uzyskanej od Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia wskazano dodatkowo, że wspólnie z ekspertami zostały zdefiniowane 4 główne tematy w obszarze procesów refundacyjnych, które wydają

się najistotniejsze do wdrożenia w możliwie najkrótszym czasie, w tym: „**dostęp do leków – uproszczenie HTA, dyskusja na temat odejścia od standardowej oceny ekonomicznej i sztywnego progu 3xPKB**”. Może to oznaczać, że propozycje zmian w kolejnych projektach Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, odnoszące się do kryteriów oceny terapii stosowanych w chorobach rzadkich, mogą zostać pogłębione, aczkolwiek – tak jak wspomniano w komentarzu w tabeli – czas ich praktycznego wdrożenia pozostaje niepewny.

Zaprezentowane Projekty świadczą o tym, że Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich podlega nadal zmianom i modyfikacjom. Niektóre zmiany świadczą o tym, że projektodawcy są świadomi oddolnych projektów, jak również są skłonni do ich uwzględnienia w Projekcie (jak np. dodanie instrumentu MCDA).

Warto zauważyć jednak, że Projekty nie są spójne pod kątem pojęć jakimi się posługują. Z jednej strony w Wersji roboczej Projektu została podjęta próba definicji choroby rzadkiej i leków stosowanych w terapii chorób rzadkich, natomiast w innych fragmentach Projektów padają m.in. takie pojęcia jak: „terapię lekowe i nielekowe”, „terapię stosowane w chorobach rzadkich i ultraradkich”, „leki sieroce”, a bez wątplenia poprawna nomenklatura jest kluczowa dla określenia jakie terapie i w jakim zakresie będą dostępne dla pacjentów.

*Nomenklatura
dotycząca chorób
rzadkich w NPCR
wymaga
doprecyzowania*

Znaczenie prawne Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich

Przyjęcie NPCR będzie istotnym krokiem zmierzającym do wypracowania systemowych rozwiązań w zakresie dostępu pacjentów do terapii w chorobach rzadkich. Dokument ten określi kierunki działań oraz planowane zmiany, jakie zostaną podjęte w zakresie opieki nad pacjentami cierpiącymi na choroby rzadkie.

NPCR w momencie uchwalenia będzie oczywiście dokumentem politycznym – aktem woli Rady Ministrów, podobnie jak omawiana wcześniej Polityka Lekowa Państwa. Tym samym nie będzie miał rangi źródła powszechnie obowiązującego prawa. Oznacza to, że zawarte w NPCR informacje nie będą niosły ze sobą rzeczywistych praw dla pacjentów cierpiących na choroby rzadkie, czy obowiązków dotyczących ich implementacji po stronie państwa.

Zapewne dopiero w kolejnym kroku, tj. na etapie tworzenia planu wykonawczego, będą mogły zostać wdrożone rekomendacje projektodawców NPCR, w tym zmiany legislacyjne zapewniające realizację przyjętych założeń.

*NPCR jest potrzebnym
dokumentem
strategicznym, ale
jeszcze ważniejsza jest
jego implementacja*

Terapie stosowane w chorobach rzadkich w kontekście Ustawy Refundacyjnej i jej możliwych zmian

Projekt modyfikacji Ustawy Refundacyjnej w kontekście chorób rzadkich został zainicjowany w 2016 roku (4 lata temu)

Konieczność ustalenia odrębnych zasad w zakresie obejmowania finansowaniem produktów stosowanych w ramach małych populacji pacjentów została dostrzeżona przez Ministra Zdrowia w projekcie tzw. dużej nowelizacji ustawy o refundacji. Wprawdzie temat wskazanej nowelizacji podejmowany jest nieprzerwanie od kilku lat, jednak nadal jedynym dokumentem dostępnym w domenie publicznej jest rządowy projekt z dnia 21 września 2016 r. (numer z wykazu: UD125) [27].

Projekt został opublikowany na stronie Rządowego Centrum Legislacji w dniu 23 września 2016 r. oraz przekazany do uzgodnień i konsultacji publicznych. Na tym etapie zatrzymał się oficjalny bieg procesu legislacyjnego – nie zostały podjęte dalsze oficjalne prace nad projektem. W szczególności nie odbyła się publiczna konferencja uzgodnieniowa obejmująca dyskusję nad proponowanymi zmianami, o której przeprowadzenie postulowali min. przedstawiciele branży farmaceutycznej, organizacje pacjenckie, klinicyści oraz eksperci systemowi [28].

Pierwszą, kluczową propozycją było wprowadzenie definicji „wskazania ultraradkiego”⁴. Zgodnie z przedstawionym brzmieniem projektu miał to być stan kliniczny występujący nie częściej, niż u 1 osoby na 50 tys.

Wprowadzenie definicji jest o tyle istotne, iż pozwala na podjęcie dalszych działań polegających na ustaleniu odrębnych zasad obejmowania refundacją leków, których wskazania stanowią wskazania ultraradkie. **Dla leku stosowanego we wskazaniu ultraradkim zaproponowano częściowo odrębny budżet oraz odmienny zakres wniosku.**

W zamierzeniu Minister Zdrowia miał przekazywać Narodowemu Funduszowi Zdrowia dotację celową stanowiącą część budżetu na innowacje. Środki z tego budżetu planowano przeznaczać na częściowe pokrycie kosztów produktów nieposiadających refundowanych odpowiedników w danym wskazaniu w danej grupie limitowej oraz leków stosowanych we wskazaniach ultraradkich. Wysokość finansowania miała odpowiadać współczynnikowi określonemu przez ministra właściwego do spraw gospodarki (w czasie procedowania projektu był to Minister Rozwoju). Warunkiem refundacji z budżetu na innowacje było bowiem uzyskanie opinii o działalności gospodarczej, w tym naukowo-badawczej i inwestycyjnej

⁴ Należy w tym miejscu nadmienić, że analogiczna definicja „wskazania ultraradkiego” pojawiła się następnie również w rządowym projekcie nowelizacji ustawy o refundacji dotyczącym zmiany systemu finansowania wyrobów medycznych (numer z wykazu: UD70). Jednakże poza samą definicją projekt ten nie zawierał żadnych innych zmian związanych z produktami stosowanymi w małych populacjach.

wnioskodawcy w zakresie związanym z ochroną zdrowia na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Dodatkowo, w przypadku pokrycia części kosztów ze wskazanego budżetu **obowiązkowo miał być zawierany instrument dzielenia ryzyka polegający na wskazaniu kwoty wydatków po przekroczeniu której wnioskodawca jest obowiązany do zwrotu kwoty przekroczenia (tzw. cap).**

Projektodawca przewidywał również **odmienny zakres analiz farmakoekonomicznych załączanych do wniosku refundacyjnego** oraz następnie podlegających ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dla leku stosowanego we wskazaniu ultrazadkim⁵ wnioskodawca miałby obowiązek przedstawić **uzasadnienia ceny zamiast analizy ekonomicznej**. Szczegóły w zakresie minimalnych wymagań, jakie musiałoby spełniać uzasadnienie ceny, miały zostać określone przez Ministra Zdrowia, podobnie jak w ramach obecnych analiz HTA, w drodze rozporządzenia⁶.

Co istotne, uzasadnienie ceny miało stanowić w toku postępowania refundacyjnego jedno z kryteriów branych pod uwagę przy prowadzeniu negocjacji przez Komisję Ekonomiczną. Oznacza to, że Komisja musiałaby uwzględniać przedstawioną analizę przy przygotowaniu strategii negocjacyjnej oraz przy ocenie proponowanych warunków finansowania. Jednocześnie uzasadnienie ceny nie zostało wskazane jako jedno z kryterium podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu.

Należy wskazać, że zaproponowane mechanizmy odnosiły się tylko do leków, natomiast nie uwzględniono odmiennych zasad postępowania dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniach ultrazadkich. Trudno stwierdzić, czy było to przypadkowe pominięcie, czy świadomy zabieg twórców projektu.

Zgodnie z uzasadnieniem projektu, wskazane powyżej przepisy miały wprowadzić egalitarne podejście do leków stosowanych we wskazaniach ultrazadkich, bowiem obecnie⁷, w związku ze specyfiką tych terapii, w szczególności niewielką populacją pacjentów, u których są stosowane, w wielu przypadkach nie spełniają one kryteriów refundacyjnych m.in. progu opłacalności⁸ [29]. Co istotne, **odejście od „sztywnego”**

Ustawodawca w planach nowelizacji ustawy refundacyjnej ograniczał nowe zasady dla chorób rzadkich jedynie do leków

⁵ Jeżeli nie posiadałby refundowanego odpowiednika w danym wskazaniu.

⁶ Projekt rozporządzenia nie został przedstawiony wraz z projektem nowelizacji ustawy o refundacji.

⁷ Należy zaznaczyć, iż stan prawny w omawianym zakresie nie uległ zmianie do dnia opracowania niniejszego raportu.

⁸ Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, została ustalona w ustawie o refundacji na poziomie trzykrotności PKB *per capita*. Próg ten wynosi obecnie 147 024 zł.

uwzględniania efektywności kosztowej było wskazywane przez przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia jako jeden z elementów planowanej nowelizacji.

Oficjalne procedowanie przywołanego powyżej projektu nowelizacji ustawy refundacyjnej zakończyło się na etapie rządowym – jedynymi działaniami wzmiankowanymi na stronie Rządowego Centrum Legislacji jest przekazanie projektu do uzgodnień i konsultacji publicznych. Przy czym nie zostały przedstawione żadne stanowiska zgłoszone w ramach tych trybów.

Nie ma również informacji w domenie rządowej o podjęciu dalszych prac nad projektem lub o rezygnacji z takowych, która to informacja wskazywana jest w wykazie prac legislacyjnych i programowych Rady Ministrów, jeżeli znajdą takie okoliczności. Jednakże pojawiały się informacje medialne [29; 30] o pracach nad kolejnymi wersjami projektu nowelizacji, które jednak dotychczas nie zostały oficjalnie przedstawione w formie publicznego projektu.

Podsumowując należy stwierdzić, że uwzględnienie problematyki dostępności terapii w chorobach rzadkich, zarówno na poziomie dokumentów strategicznych (Polityka Lekowa), jak i operacyjnych (projekty nowelizacji Ustawy Refundacyjnej) dowodzą zarówno świadomości problemu u decydentów, jak i ich woli do wprowadzenia zmian. Przygotowane opracowania trafnie diagnozują największe problemy i proponują sposoby ich rozwiązania. Wiele z przedstawionych w tych dokumentach rozwiązań w momencie ich zaimplementowania do systemu prawnego, jak i do stosowania w praktyce, mogłoby korzystnie wpłynąć na dostępność do terapii polskich pacjentów z chorobami rzadkimi.

*Dokumenty dotychczas
opracowane przez
decydentów stawiają
trafne diagnozy oraz
proponują skuteczne
rozwiązania*

Rozdział III: Praktyka oceny i finansowania terapii w chorobach rzadkich w Polsce

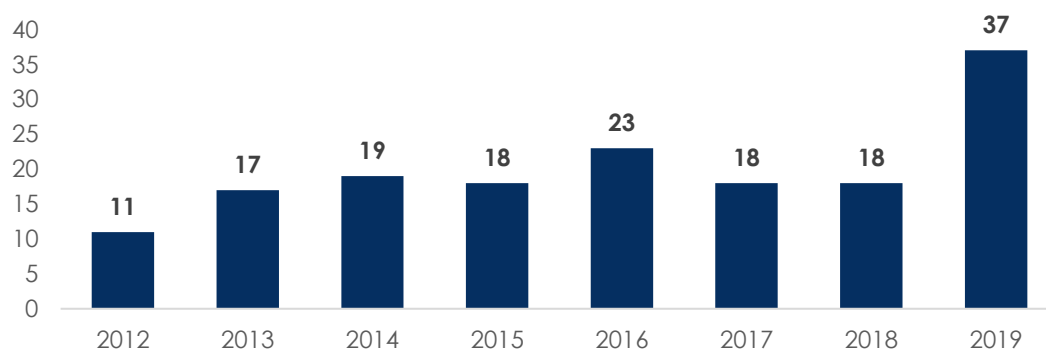
W dotychczas omawianych zagadnieniach wielokrotnie przytaczane były plany, projekty, intencje osób i instytucji odpowiedzialnych za kształt i funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia w Polsce. Warto jednak również przyjrzeć się stronie praktycznej problemu, a tą niewątpliwie może być ocena dotychczasowej praktyki w zapewnianiu pacjentom dostępności do terapii stosowanych w chorobach rzadkich.

Ocena na podstawie dotychczasowych procesów AOTMiT

Od 2012 roku do końca 2019 roku do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wpłynęło 161 wniosków refundacyjnych dotyczących leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich [31]. Prawie połowa wniosków dotyczyła wskazań onkologicznych. W latach 2013-2018 liczba wniosków refundacyjnych dotyczących chorób rzadkich znajdowała się na zbliżonym poziomie – średnio do Agencji wpływało 19 wniosków rocznie. W 2019 można zaobserwować ponad dwukrotny wzrost liczby wniosków refundacyjnych w tym obszarze terapeutycznym.

W ciągu 8 lat do AOTMiT wpłynęło 161 wniosków o ocenę terapii sierocych

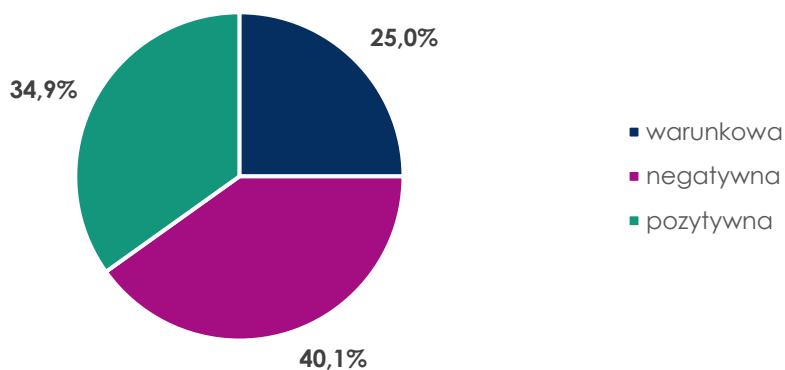
Wykres 12. Liczba wniosków refundacyjnych dotyczących leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich, które wpłynęły do AOTMiT w okresie od 2012 do 2019 (N=161)



W przypadku 151 wniosków refundacyjnych złożonych do AOTMiT w okresie od 2012 roku do 2019 roku, ocena AOTMiT zakończyła się wydaniem rekomendacji Prezesa AOTMiT, z czego prawie 60% wniosków otrzymało pozytywną lub warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT. Warunkowa rekomendacja w większości przypadków wynikała z przyczyn ekonomicznych i podyktowana była koniecznością

obniżenia kosztów terapii, w tym pogłębienia zaproponowanych instrumentów dzielenia ryzyka w celu uzyskania efektywności kosztowej terapii.

Wykres 13. Rekomendacje Prezesa AOTMiT dla wniosków refundacyjnych dotyczących chorób rzadkich ocenianych w okresie od 2012 do 2019 (N=151)

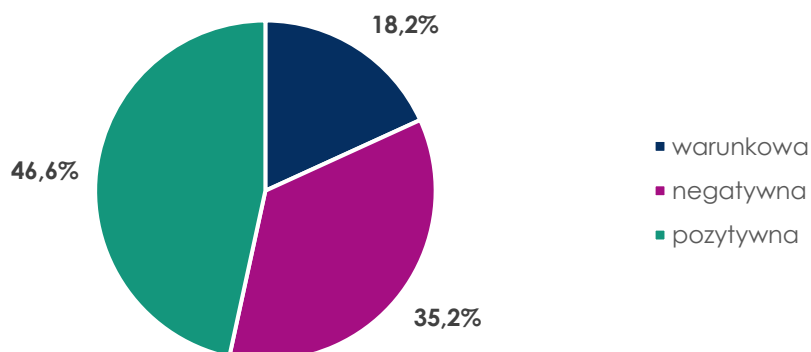


Nieco ponad połowa wniosków refundacyjnych zakończyła się objęciem refundacją

Do marca 2020 roku 58% wniosków refundacyjnych dotyczących leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich, ocenionych przez AOTMiT od 2012 roku, zakończyło się wydaniem pozytywnej decyzji refundacyjnej przez Ministra Zdrowia.

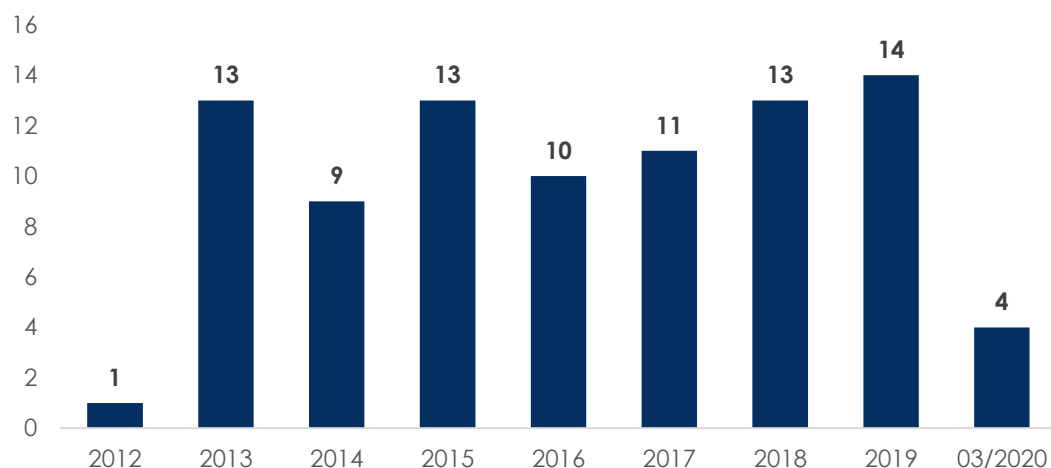
Spośród produktów, które znalazły się na wykazie leków refundowanych prawie 65% uzyskało pozytywną lub warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT. W przypadku 35% wniosków, pomimo negatywnej oceny Prezesa AOTMiT, Minister Zdrowia zdecydował o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.

Wykres 14. Rekomendacje Prezesa AOTMiT dla wniosków refundacyjnych dotyczących chorób rzadkich zakończonych pozytywną decyzją refundacyjną do marca 2020 r. (N=88)



W ciągu ostatnich lat praktyka decyzyjna Ministra Zdrowia dotycząca leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich nie uległa istotnym zmianom, jednak po spadku liczby pozytywnych decyzji w 2016 roku można zaobserwować wzrost liczby wniosków zakończonych objęciem refundacją – z 10 wniosków w 2016 roku do 14 wniosków w 2019 roku.

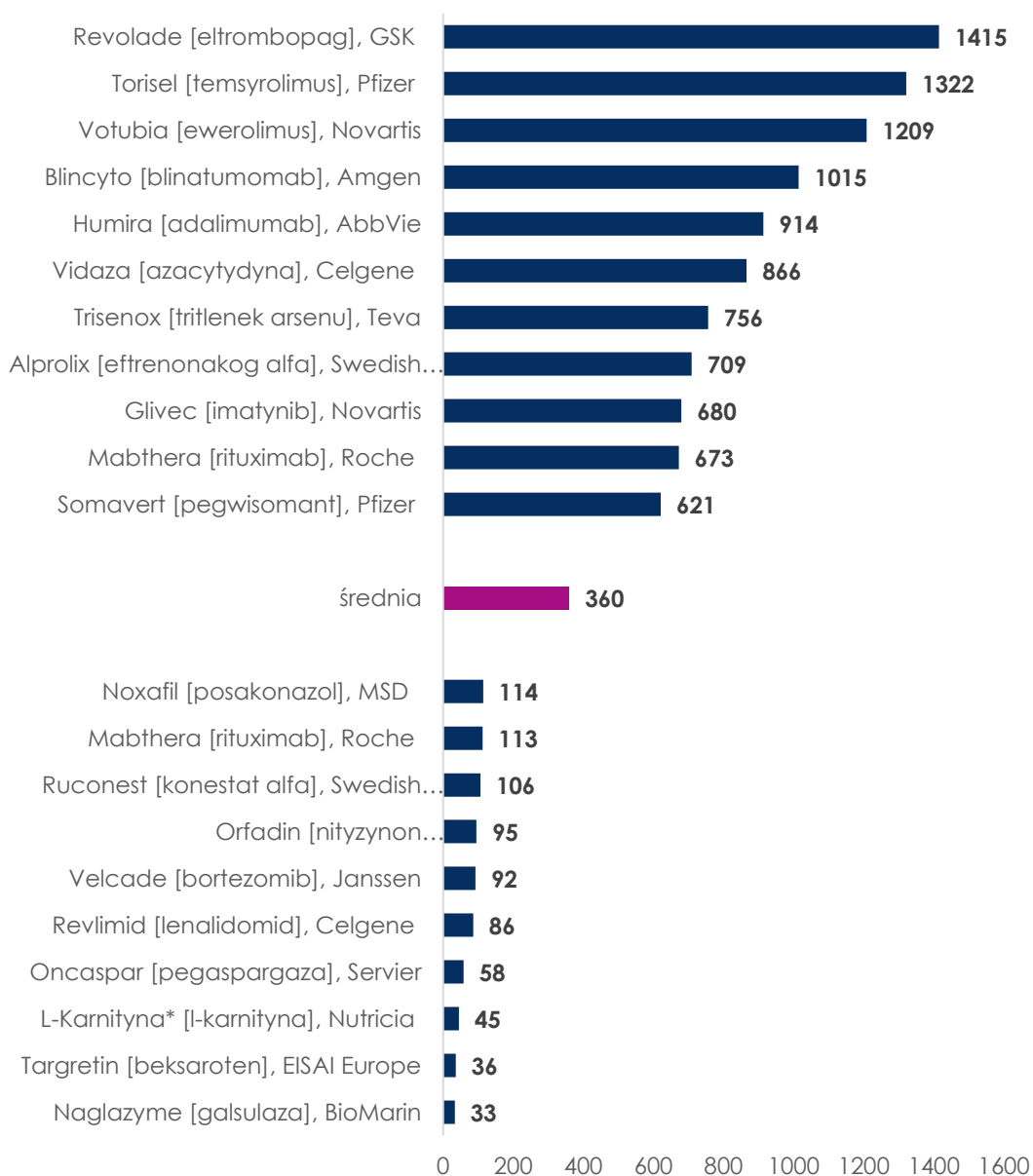
Wykres 15. Liczba wniosków refundacyjnych dla leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich zakończonych pozytywną decyzją refundacyjną, wg roku wydania decyzji (N=88)



Czas trwania procesu refundacyjnego w chorobach rzadkich jest zbliżony do pozostałych terapii

Czas trwania procesu refundacyjnego (czas od złożenia wniosku do AOTMiT do pojawienia się na wykazie leków refundowanych) dla leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich był zróżnicowany i wynosił od 33 dni dla leku Naglazyme stosowanego w leczeniu mukopolisacharydozy typu VI, do prawie 4 lat dla leku Revolade, który refundowany jest w populacji dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Średni czas trwania procesu wynosił blisko jeden rok i był zbliżony do średniego czasu trwania procesu dla pozostałych leków (stosowanych w innych chorobach, niż choroby rzadkie) objętych refundacją w analogicznym okresie.

Wykres 16. Liczba dni od złożenia wniosku refundacyjnego do AOTMiT do objęcia refundacją dla wniosków dotyczących leków sierocych oraz leków stosowanych w chorobach rzadkich, ocenianych od 2012, zakończonych pozytywną decyzją refundacyjną do 03/2020 (N=88)



*środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Wydatki poniesione przez NFZ na choroby rzadkie w refundacji

W Polsce refundacją objęte są aktualnie 52 leki, które w latach 2000-2019 uzyskały status leków sierocych, co oznacza, iż jedynie nieco ponad 30% leków, które miały status leków sierocych jest finansowana w Polsce w ramach budżetu refundacyjnego [32]. Zdecydowana większość, bo aż 85% leków, refundowana jest w ramach programów lekowych, a pozostałe w ramach katalogu chemioterapii lub w refundacji aptecznej.

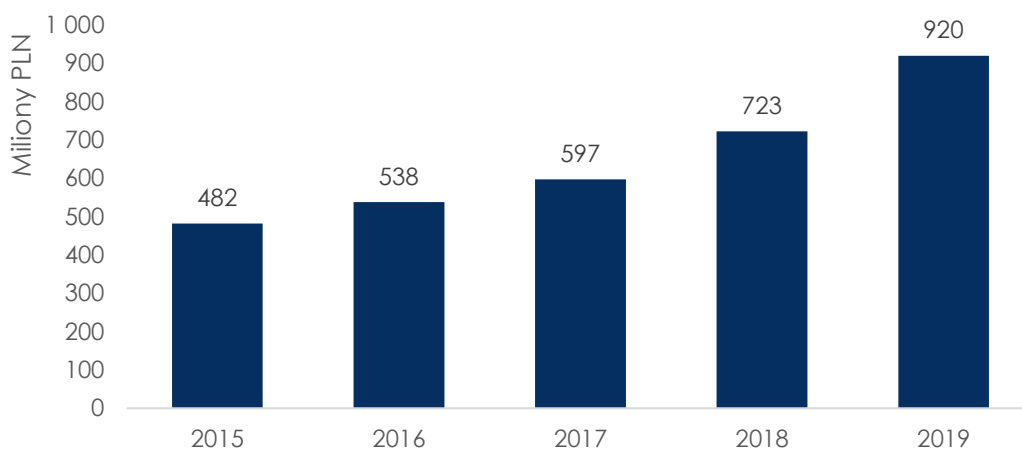
Większość leków sierocych jest refundowana w ramach programów lekowych

*Na leki sieroce NFZ
wydał w 2019 niemal
1 mld PLN*

Jednocześnie, jedynie 22 spośród wskazanych powyżej leków znajdują się na aktualnej liście leków sierocych zarejestrowanych w EU z desygnacją leku sierociego, pozostałe leki zostały wycofane z listy ze względu na utratę wyłączności rynkowej lub na wniosek producenta. Część leków wycofanych z listy, zarejestrowanych jest w więcej niż jednym wskazaniu, przy czym nie wszystkie ze wskazań są chorobami rzadkimi [33].

Wydatki ponoszone przez płatnika na refundację leków, które uzyskały status leku sierociego w latach 2000-2019, z roku na rok rosną i w 2019 roku wyniosły prawie 920 mln PLN. Jednocześnie wydatki NFZ na 22 leki, które znajdują się na aktualnej liście leków sierocych zarejestrowanych w EU z desygnacją leku sierociego w 2019 roku wyniosły ponad 383 mln PLN. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na brak informacji publikowanych przez NFZ, dotyczących kosztów refundacji leków w konkretnych wskazaniach refundacyjnych, oszacowanie całkowitych kosztów płatnika publicznego ponoszonych na refundację leków w chorobach rzadkich nie jest możliwe na podstawie publicznie dostępnych danych.

Wykres 17. Wydatki poniesione przez NFZ na refundację leków, które uzyskały status leku sierociego w latach 2000-2019 (mln PLN)*



*analiza nie uwzględnia instrumentów dzielenia ryzyka innych niż obniżka ceny dla szpitala, dla molekuł refundowanych w ramach kilku programów lekowych uwzględniono jedynie koszty ponoszone na wskazania sieroce (udział kosztów we wskazaniach sierocych przyjęto na podstawie struktury pacjentów leczonych w poszczególnych programach lekowych), w przypadku leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii oraz w refundacji aptecznej ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów leczonych w ramach poszczególnych wskazań w analizie przyjęto całkowite wydatki NFZ na dana molekułę

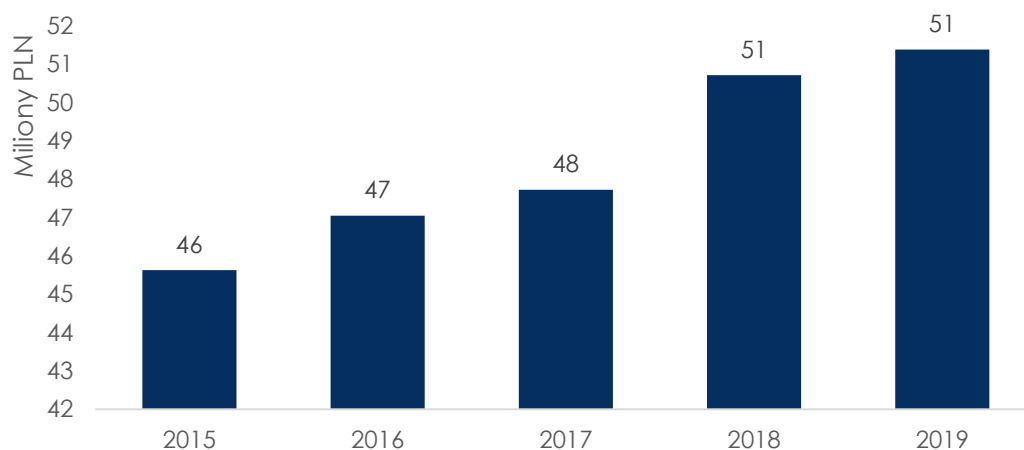
Źródło: Analiza własna na podstawie Komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia 2015 r. do grudnia 2019 r. [34].

17 produktów z kategorii FSMP stosowanych w chorobach rzadkich jest objętych refundacją

Obecnie w Polsce wśród środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego 17 produktów leczniczych jest objętych refundacją apteczną w chorobach rzadkich: mukowiscydozie i fenyloketonurii. Ze względu na medyczne przeznaczenie tego typu terapie są też często określane żywnością specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP - food for special medical purposes).

Wydatki ponoszone przez płatnika na refundację tych produktów z roku na rok rosną i w 2019 wyniosły łącznie ponad 51 mln PLN, z czego wydatki w mukowiscydozie wyniosły 1,5 mln PLN, co stanowiło zaledwie 3% wydatków.

Wykres 18. Wydatki poniesione przez NFZ na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich (mln PLN)*



*analiza nie uwzględnia instrumentów dzielenia ryzyka, w przypadku środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów leczonych w ramach poszczególnych wskazań w analizie przyjęto całkowite wydatki NFZ na dane SKU.

Źródło: Analiza własna na podstawie Komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia 2015 r. do grudnia 2019 r. [34].

Kilkadziesiąt produktów FSMP jest sprowadzanych w ramach importu docelowego

Tak jak wspomniano powyżej produkty stosowane w fenyloketonurii i w mukowiscydozie są notyfikowane w Polsce i refundowane (otwarta lista refundacyjna). Dla pozostałych jednostek chorobowych (choroba syropu klonowego – MSUD, tyrozynemia typu 1 – TYR 1, homocystunuria – HCU, acyduria glutarowa typ 1- GA1, acyduria metylomalonowej – MMA, acyduria propionowej – PA, acyduria izowalerianowej – IVA i inne) produkty FSMP nie są notyfikowane w Polsce. Ich dostępność dla pacjenta, w tym refundacja, odbywa się na drodze importu docelowego. W ramach importu docelowego sprowadzanych jest kilkadziesiąt różnych produktów FSMP dla w/w jednostek.

Podsumowując należy stwierdzić, iż w dotychczasowej praktyce refundacyjnej:

- biorąc pod uwagę czas mijający od rejestracji oraz od złożenia wniosku refundacyjnego do objęcia produktu leczniczego refundacją należy uznać, iż **terapię stosowane w chorobach rzadkich nie są traktowane priorytetowo w stosunku do pozostałych terapii** (skrajnym przypadkiem jest jeden z leków stosowanych w terapii choroby Fabry'ego objęty w 2019 roku refundacją, dla którego czas od momentu pojawienia się na rynku do wydania decyzji refundacyjnej wyniósł 15 lat [35]),
- **czas trwania procesów refundacyjnych terapii chorób rzadkich jest długi** i nie jest istotnie krótszy od procesów obserwowanych w przypadku terapii stosowanych w innych grupach schorzeń,
- **negatywne lub warunkowe rekomendacje ze strony AOTMiT wynikają głównie z czynników ekonomicznych, w czym zdecydowaną przyczyną mogą być kryteria oceny terapii** (w szczególności te związane z oceną efektywności kosztowej) w jednakowy sposób traktujące zarówno te stosowane w chorobach rzadkich, jak i te stosowane w pozostałych schorzeniach,
- **duża liczba wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich kończy się negatywnie.**

*Polska może być
jednym z ostatnich
krajów gdzie
producent ubiega się
o refundację terapii*

Powyższa analiza, tak jak wspomniano powyżej, obejmuje jedynie te produkty, dla których podmiot odpowiedzialny podjął decyzję o wstąpieniu na ścieżkę refundacyjną. Należy jednak pamiętać, że niska atrakcyjność polskiego rynku refundacyjnego, wynikająca z:

- presji na uzyskanie jak najniższej ceny,
- rozpowszechnienia w Europie systemów cen referencyjnych (gdzie cena z Polski może w istotny sposób wpływać na cenę leku możliwą do uzyskania w innym kraju),
- dodatkowych wymagań i ograniczeń zarówno dla populacji pacjentów, którzy mogą skorzystać z terapii lekami jak i dla podmiotu wprowadzającego lek do obrotu

powodują, iż Polska może być jednym z ostatnich krajów europejskich w którym podmiot odpowiedzialny złoży wniosek o refundację (pomimo większej populacji pacjentów). Oczywiście konsekwencją takiego podejścia jest wydłużenie oczekiwania

polских pacjentów na pojawienie się terapii na rynku krajowym. Stąd też jednym z działań w zakresie zwiększania dostępności terapii dla pacjentów z chorobami rzadkimi powinno być stworzenie mechanizmów, dzięki którym firmy farmaceutyczne przesuną Polskę do grupy krajów, w których wprowadzanie produktu na rynek lokalny jest rozważane w pierwszej kolejności.

Rozdział IV: Podejście do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w wybranych krajach europejskich

W trakcie prac nad opracowaniem zwrócono się z prośbą do zagranicznych ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckich z prośbą o wskazanie w którym kraju europejskim dostępność terapii dla pacjentów z chorobami rzadkimi jest ich zdaniem najlepsza. Spośród zebranych odpowiedzi najwięcej wskazywało na:

- **Francję** – ze względu na:
 - stworzenie systemu wykrywania chorób rzadkich (badania przesiewowe) oraz zapewniania opieki dla pacjentów z chorobami rzadkimi (sieć ośrodków referencyjnych), dzięki czemu pacjenci są szybko diagnozowani oraz mają wdrażane odpowiednie leczenie,
 - szybkie wprowadzanie do użycia nowych leków dopuszczonych do obrotu,
 - dostępność terapii w trybie „compassionate use”
- **Niemcy** – ze względu na:
 - przeznaczanie środków finansowych umożliwiających szybkie obejmowanie terapii refundacją,
 - równość dostępu do terapii,
 - dostępność terapii w trybie „compassionate use”.

Respondenci praktycznie ze wszystkich krajów wskazywali, iż **elementem, na który należy zwrócić szczególną uwagę jest lecznicza dostępność terapii: nawet jeśli terapia jest kosztowo dostępna dla pacjenta, to czas do uzyskania diagnozy oraz organizacja leczenia (dostęp pacjenta do ośrodka, w którym leczenie może być podane) wciąż stanowią istotne wyzywanie.**

W celu uzyskania najbardziej aktualnych informacji w zakresie regulacji stosowanych w poszczególnych krajach europejskich i mających na celu zapewnienie pacjentom z chorobami rzadkimi dostępu do terapii, zwrócono się do lokalnych kancelarii prawnych oraz przeprowadzono badania źródeł zastanych nakierowane na identyfikację najnowszych publikacji poruszających analizowane tematy.

System opieki nad pacjentami z chorobą rzadką powinien dążyć do skrócenia czasu od diagnozy do terapii

Analizą objęto następujące kraje: Austria, Belgia, Białoruś*, Bułgaria, Chorwacja*, Cypr*, Czechy, Dania, Estonia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia*, Litwa*, Łotwa, Łotwa, Macedonia*, Niemcy, Norwegia*, Portugalia*, Rumunia, Serbia*, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja*, Ukraina*, Węgry, Włochy, przy czym w części z nich (oznaczone „*” powyżej) nie stwierdzono występowania odrębnych elementów adresowanych terapiom stosowanym w chorobach rzadkich.

Polska jednym z niewielu krajów w Europie bez strategii dla chorób rzadkich

Brak występowania odrębnych elementów dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich w systemie zapewniania pacjentom dostępu do terapii nie oznacza jednak, iż problemy tej grupy pacjentów nie są zauważane. Przyjmując obecność narodowej strategii dla chorób rzadkich jako wyraz zaangażowania państwa w stworzenie warunków do zaopatrywania potrzeb zdrowotnych tej grupy chorych należy zauważyć, iż Polska jest jednym z nielicznych krajów europejskich bez takiego dokumentu.

Rysunek 2. Kraje w których opracowano narodowe strategii dla chorób rzadkich (kolor zielony)



Źródło: [3].

W większości krajów w oficjalnych dokumentach definicje choroby rzadkiej odwołują się do definicji zgodnej z ustaloną na poziomie europejskim – są oparte na częstości występowania jednostki chorobowej 5 przypadków na 10 tys. osób. Jedynie w Danii spotykamy się ze zdefiniowaniem nominalnej liczby pacjentów kwalifikujących

*Większa elastyczność
w ocenie terapii
stosowanych w
chorobach rzadkich*

jednostkę chorobową do kategorii choroba rzadka (Narodowa Rada Zdrowia definiuje choroby rzadkie jako dotyczące nie więcej niż 500 pacjentów w populacji duńskiej).

W wielu krajach (Belgia, Francja, Włochy, Szwecja, Holandia), w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich, obserwowana jest większa elastyczność w ocenie technologii medycznej, niż ma to miejsce w przypadku chorób powszechnych. Parametry związane z efektywnością kosztową mają mniejszą wagę, a dodatkowo brane są pod uwagę argumenty etyczne, ceny i refundacja w innych krajach, wartość terapeutyczna terapii. Większa jest również elastyczność w zakresie oceny dowodów potwierdzających efektywność terapeutyczną.

W ramach postępowań w sprawie objęcia produktów refundacją w przypadku terapii stosowanych w chorobach sierocych stosowane jest:

- zwolnienie z konieczności przedstawiania oceny farmakoekonomicznej (np. Belgia, Słowacja),
- odmienne podejście do oceny technologii medycznej, w tym analiza wielokryterialna (np. Bułgaria, Holandia, Rumunia, Szwecja, Włochy (Lombardia))
- refundacja na okres przejściowy (np. Czechy),
- przyśpieszony proces oceny (np. Francja)
- zwolnienie z konieczności udowodnienia korzyści terapeutycznych, jeśli koszt terapii nie przekracza określonego poziomu (np. Francja, Niemcy)
- indywidualizacja podejścia do oceny terapii stosowanych w chorobach rzadkich (np. Szwecja)

*Specyfika chorób
rzadkich jest
uwzględniana w
krajach o zbliżonym
do polskiego PKB per
capita*

Warto zauważyć, że różnice w postępowaniu refundacyjnym dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich są stosowane nie tylko w krajach o wysokim PKB, ale również w przypadku krajów o poziomie PKB per capita porównywalnym do polskiego.

Zachęty finansowe dla podmiotów wprowadzających na rynek terapie stosowane w chorobach rzadkich istnieją w Belgii, Francji, Hiszpanii, Holandii i Rumunii. Głównym rodzajem tego rodzaju zachęt są zwolnienia z różnego rodzaju opłat administracyjnych (w tym opłat związanych z procesami obejmowania produktu refundacją). Rzadziej występującym rodzajem zachęty finansowej są różnego rodzaju

ulgi podatkowe dla podmiotów zajmujących się rozwojem i produkcją terapii w chorobach rzadkich lub zajmują się opieką nad pacjentami z chorobami rzadkimi.

Zachęty niefinansowe dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich stosowane są w większej liczbie krajów. Najczęściej występuje możliwość dostępu pacjenta do terapii w ramach „compassionate use”. Innymi z częściej stosowanych zachęt niefinansowych są bezpłatne porady naukowe lub administracyjne, specjalne mechanizmy ochrony ekonomicznej, czy zwolnienia z uczestnictwa w naliczaniu payback w sytuacjach przekroczenia rocznego budżetu płatnika.

Poniżej przedstawione zostało podsumowanie według poszczególnych krajów, w których systemach zidentyfikowane zostały regulacje adresowane chorobom rzadkim.

Austria [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Nie**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak [36]**

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **bezpłatne porady naukowe, dostęp w ramach compassionate use**

Definicja choroby rzadkiej: **za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie przekracza 5 na 10 tys. osób.**

Belgia [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak. Jednak pomimo nie spełniania standardów efektywności kosztowej większość leków sierocych jest refundowana. W momencie podejmowania decyzji o refundacji pod uwagę mogą być brane inne czynniki takie jak:**

- **wartość terapeutyczna,**
- **wpływ na budżet,**
- **cena i wpływ na praktykę kliniczną,**

- ceny i refundacja w innych krajach,
- zaangażowanie organizacji pacjentów i ekspertów,
- uwaga mediów,
- innowacyjność,
- znaczenie ekonomiczne,
- argumenty etyczne i polityczne [37].

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **W** postępowaniu refundacyjnym dla leków sierocych nie ma konieczności przedstawiania oceny farmakoekonomicznej leków sierocych.

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [38]

Zachęty finansowe: **sprzedaż sierocych produktów leczniczych jest zwolniona z podatków; zwolnienia z różnych opłat administracyjnych** [39]

Zachęty niefinansowe: **Nie**

Definicja choroby rzadkiej: **Za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób. Za chorobę ultraradką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie przekracza 1 na 50 tys. osób.**

Bułgaria [36; 40]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Ceny referencyjne - niższe niż dla 17 państw referencyjnych UE**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **W Bułgarii istnieją specjalne przepisy dotyczące sierocych produktów leczniczych. Akt prawny wydany przez Ministra Zdrowia wymienia choroby, w przypadku których Narodowy Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych płaci w całości lub częściowo za leki, a Narodowy Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych refunduje leki sieroce w przypadku chorób ujętych w tej liście. W ocenie terapii analiza wielokryterialna.**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [41]

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **dostęp w ramach compassionate use**

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.

Czechy [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Co do zasady brak.** W Czechach leki sieroce, tzw. wysoko innowacyjne, wchodzi najpierw w trzyletni okres przejściowy na refundację. Po udowodnieniu ich efektywności kosztowej otrzymują one później stałą refundację. Dla leku wysoko innowacyjnego wyższy ICER, niż standardowo, może być zaakceptowany.

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [42]

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **Nie**

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.

Dania [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **wewnętrzne ceny referencyjne**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **decyzje dotyczące refundacji opierają się na efektach terapeutycznych, wartości dodanej i profilu bezpieczeństwa**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [43]

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **bezpłatne porady naukowe, dostęp w ramach compassionate use**

Definicja choroby rzadkiej: **1. Narodowa Rada Zdrowia definiuje choroby rzadkie jako dotyczące nie więcej niż 500 pacjentów w populacji duńskiej. 2. Krajowy**

Sojusz Organizacji Pacjentów na rzecz Rzadkich Zaburzeń definiuje choroby rzadkie jako dotyczące nie więcej niż 1000 pacjentów w populacji duńskiej. Duńska definicja uwzględnia również stopień złożoności choroby, a także ogólne zasady, zgodnie z którymi choroba musi być ciężka, genetyczna lub wrodzona. 3. W związku z powyższym rzadkie choroby nowotworowe i zakaźne nie są zazwyczaj uważane w Danii za wykraczające poza pojęcie "chorób rzadkich".

Estonia [36; 44]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **ceny referencyjne - nie wyższe niż dla Łotwy, Litwy i Słowacji**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **wskazania kliniczne muszą być wymienione w specjalnym akcie rządowym.**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak⁹**

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **bezpłatne porady administracyjne**

Definicja choroby rzadkiej: **za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie przekracza 5 na 10 tys. osób.**

Francja [36; 45; 44]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **elastyczność w zakresie siły dowodów potwierdzających efektywność terapeutyczną.**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **1. Leki sieroce mogą skorzystać z przyspieszonego procesu oceny, skracając terminy z 90 dni do 15 dni. 2. Korzyści terapeutyczne uznaje się za udowodnione (oceny skuteczności nie przeprowadza się), jeśli całkowity wpływ na budżet płatnika nie przekracza 30 mln EUR rocznie. 3. W przypadku leków sierocych Komisja Ekonomiczna (Comité**

⁹ 2014 r.

Economique des Produits de Santé) może zaakceptować roczny koszt terapii przekraczający 50 000 EUR, pod następującymi warunkami:

- lek jest dostępny w zbliżonej cenie w innych krajach UE;
- producent zaakceptuje roczny limit wydatków na refundację danego leku;
- producent zagwarantuje dostęp do leku wszystkim chorym wymagającym leczenia (również po przekroczeniu ustalonego limitu na refundację).

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [46]

Zachęty finansowe: **zwolnienie z podatku**

Zachęty niefinansowe: **bezpłatne porady naukowe, dostęp w ramach compassionate use**

Definicja choroby rzadkiej: 1. za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób. 2. definicja "rzadkiego nowotworu": jeżeli nowotwór występuje poniżej 6 przypadków na 100 tys. osób rocznie lub wymaga specjalistycznej opieki z powodu nietypowej lokalizacji guza lub złożonej charakterystyki.

Inne: zachęty dla producentów leków sierocych w postaci ulg podatkowych, których wysokość jest uzależniona od wielkości sprzedaży leku

Grecja [36; 44]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Ograniczone do dokładnego, zatwierdzonego wskazania.**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [47]

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **dostęp w ramach compassionate use**

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób [48].

Niemcy [36; 45]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **W Niemczech** refundacja leków sierocych, których wpływ na budżet jest mniejszy niż 50 mln EUR rocznie, jest przyznawana automatycznie po wydaniu zezwolenia na wprowadzenie produktu do obrotu.

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [49]

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **dostęp w ramach compassionate use**

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 1 na 2 tys. osób (5 na 10 tys. osób).

Inne: Zgodnie z niemieckimi wytycznymi oceny technologii medycznych w przypadku leków sierocych akceptowana jest niższa istotność statystyczna (np. $p = 0,1$) wyników badań oraz zastępcze punkty końcowe (tzw. surogaty)

Węgry [36; 40]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Szczegółowe wymagania dotyczące refundacji:**

- **wskazanie kliniczne;**
- **ograniczenie liczby pacjentów;**
- **wiek pacjentów.**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [50]

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **dostęp w ramach compassionate use; planowane wprowadzenie redukcji lub zwolnienia z opłat ponoszonych za konsultację naukową, dotyczącą leku sierociego** [39]

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób [50].

Włochy [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **większa elastyczność w odniesieniu do przepisów dotyczących ustalania cen; wyodrębniony funduszu na refundację leków sierocych**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **skrócony czas postępowania refundacyjnego do 100 dni; większa elastyczność w odniesieniu do wymogów dotyczących danych klinicznych oraz poziomu niepewności klinicznej; w Lombardii w ocenie wykorzystywana analiza wielokryterialna**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak [51]**

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **bezpłatne porady naukowe; dostęp w ramach compassionate use; skorzystanie ze specjalnego mechanizmu ochrony ekonomicznej; przy przekroczeniu rocznego budżetu płatnika, podmioty odpowiedzialne za leki sieroce nie biorą udziału w zwrocie kwoty przekroczenia**

Definicja choroby rzadkiej: **za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.**

Łotwa [36; 45]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Nie**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak [52]**

Zachęty finansowe: **Nie**

Zachęty niefinansowe: **bezpłatne porady naukowe**

Definicja choroby rzadkiej: **za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.**

Hiszpania [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **Brak**

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Brak**

Plan dla chorób rzadkich: **Tak** [53]

Zachęty finansowe: **Tak**

Zachęty niefinansowe: **dostęp w ramach compassionate use; redukcja obciążeń administracyjnych producentów, pacjentów i świadczeniodawców zainteresowanych dostępem do leków sierocych; w przypadku rozwijania nowych leków sierocych przedsiębiorcy mogą skorzystać ze specjalnej konsultacji naukowej Hiszpańskiej Agencji Leków**

Definicja choroby rzadkiej: **za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób** [53].

Szwecja [54]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: **1. istnieje elastyczność w procesie decyzyjnym o podłożu etycznym składającym się z trzech zasad:**

- **zasada godności ludzkiej,**
- **zasada solidarności potrzeb,**
- **zasada efektywności kosztowej.**

Powyższe oznacza, że wyższy koszt za QALY może być zaakceptowany, gdy ciężkość choroby jest wysoka lub gdy istnieje niewiele innych metod leczenia do wyboru. 2. wykorzystanie analizy wielokryterialnej

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: **Regionalne agencje HTA mogą zdecydować się na refundację leków sierocych niezależnie od rekomendacji TLV (rządowa agencja oceniająca technologie medyczne - Tandvårdssoch Läkemedelsförmånsverke). Nie ma w tym przypadku specjalnych kryteriów HTA, decyzje są podejmowane w każdym przypadku indywidualnie.**

Plan dla chorób rzadkich: **Brak informacji**

Zachęty finansowe: Brak informacji

Zachęty niefinansowe: 1. dostęp w ramach compassionate use [39]; 2. zwolnienia z opłat za rejestrację badania klinicznego oraz konsultację naukową w Agencji Produktów Leczniczych (Läkemedelsverket) [39]

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.

Holandia [36]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: Rząd Holandii w porozumieniu z rządem Belgii przeprowadza wspólną ocenę wartości dodanej leków sierocych z wykorzystaniem analizy wielokryterialnej oraz przeprowadza wspólne negocjacje cen z firmami farmaceutycznymi.

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: Negocjacje są poufne i mają zastosowanie wyłącznie do leków sierocych. Ze zwolnienia z opłaty rejestracyjnej może skorzystać lek, który jest już zarejestrowany w przynajmniej jednym państwie członkowskim UE i dotyczy wskazania o chorobowości < 1/150 tys. osób; refundacja warunkowa (4 lata) i zbieranie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku terapii o dużej niepewności odnośnie efektu oraz wydatków związanych z wdrożeniem nowej technologii lekowej

Plan dla chorób rzadkich: Tak [55]

Zachęty finansowe: ulgi podatkowe dla nowych firm, które opracowują technologie medyczne dedykowane leczeniu chorób rzadkich; zwolnienie z różnych opłat administracyjnych [39]

Zachęty niefinansowe: dostęp w ramach compassionate use

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób [56].

Rumunia [36; 45]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: Brak informacji

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: 1. Leki sieroce włącza się do programu terapeutycznego dla danej rzadkiej choroby; 2. Wprowadzenie zasad HTA, opartych na systemie ocen punktowych, a także odrębnych zasad refundacji dla leków sierocych.

Plan dla chorób rzadkich: Tak [57]

Zachęty finansowe: obniżki opłat za działania regulacyjne

Zachęty niefinansowe: dostęp w ramach compassionate use

Definicja choroby rzadkiej: Za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.

Słowacja [44]

Odmienne wytyczne dotyczące ustalania cen dla leków sierocych: Brak informacji

Występowanie odmiennych wymogów refundacyjnych: 1. Lek zostanie uwzględniony w wykazie sklasyfikowanych leków, jeżeli jest przeznaczony do leczenia chorób, których częstość występowania w Republice Słowackiej jest mniejsza niż 1:50 000, a lek nie ma znaczącego wpływu na publiczne fundusze ubezpieczeń zdrowotnych; 2. Lek zostanie uwzględniony warunkowo w wykazie sklasyfikowanych leków, jeżeli jest przeznaczony do leczenia choroby, w której liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia za pomocą leku zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem jest mniejsza niż 1:50 000 w Republice Słowackiej, a lek ma znaczący wpływ na publiczne fundusze ubezpieczeń zdrowotnych. 3. Analiza farmakologiczna i ekonomiczna nie jest wymagana, jeżeli jest to lek przeznaczony do leczenia choroby, której częstość występowania w Republice Słowackiej jest mniejsza niż 1:50 000.

[według informacji uzyskanych w trakcie wywiadów w ostatnim czasie próg 1:50 000 został zmieniony na 1:100 000, który obowiązywał wcześniej]

Plan dla chorób rzadkich: Tak [58]

Zachęty finansowe: Nie

Zachęty niefinansowe: dostęp w ramach compassionate use

Definicja choroby rzadkiej: za chorobę rzadką uważa się chorobę, dla której zachorowalność nie jest większa niż 5 na 10 tys. osób.

Rozdział V: Dostępność terapii w wywiadach z krajowymi ekspertami

Dyskusja nad poprawą jakości opieki zdrowotnej oraz zwiększeniem dostępności do terapii w chorobach rzadkich trwa w Polsce od wielu lat. Biorą w niej udział wszystkie najważniejsze grupy interesariuszy: pacjenci, klinicyści, decydenci oraz eksperci systemu ochrony zdrowia. W trakcie prac nad opracowaniem przeprowadzono z przedstawicielami poszczególnych grup wywiady, mające na celu pozyskanie opinii o dostępności polskich pacjentów z chorobami rzadkimi do terapii, identyfikowanych przez nich barierach i rozwiązaniach, które pozwoliłyby na ich likwidację.

*Ministerstwo
Zdrowia w ostatnich
kilku latach jest
otwarte na
refundację nowych
terapii*

Zarówno pacjenci, jak i klinicyści zauważają **otwarcie w ostatnich kilku latach Ministerstwa Zdrowia na obejmowanie refundacją nowych terapii, w tym terapii stosowanych w chorobach rzadkich**. Ilość nowych leków objętych finansowaniem w systemie refundacji, szczególnie w programach lekowych, w tym dostępność opcji terapeutycznych w niektórych chorobach rzadkich, uległa w ich ocenie istotnej poprawie. W tych przypadkach pacjenci w Polsce mają dostęp do takiej samej liczby terapii, co pacjenci w innych krajach europejskich. Jednocześnie wskazują, że pozytywne zmiany zaszły w pojedynczych schorzeniach i jest to raczej **wynik długotrwałych (czasem kilkunastoletnich) starań organizacji reprezentujących poszczególne grupy pacjentów oraz klinicystów zajmujących się ich terapią**, niż wynik sprawnego działania systemu ochrony zdrowia.

*Dostępność
ośrodków równie
ważna jak
dostępność terapii*

Pomimo obecności terapii w refundacji pacjenci podnoszą **problemy związane z dotarciem do ośrodka, w którym terapia może im być podana** (odległość od miejsca zamieszkania, „szpital w moim mieście nie jest zainteresowany prowadzeniem tego programu”, brak możliwości „wydawania leków do samodzielnego stosowania w domu” lub do podania w placówce ochrony zdrowia bliskiej miejsca zamieszkania). Zwracają również uwagę na **ograniczenia wynikające z zapisów danego programu lekowego** („trzeba poczekać, aż wyniki się pogorszą”). Wskazują, że w dużej liczbie przypadków **pacjent krąży po wielu lekarzach zanim usłyszy właściwą diagnozę**. W opinii pacjentów z chorobami metabolicznymi łatwiej jest rozmawiać z decydentami o objęciu refundacją leków, a dużo trudniej jest prowadzić rozmowy o objęciu refundacją terapii dietetycznych.

Brak kompleksowego charakteru opieki nad pacjentem z chorobą rzadką

Klinicyści wskazują natomiast na **brak kompleksowej opieki nad pacjentem z chorobą rzadką** w przebiegu całego okresu jego życia. W ich opinii **nie ma systemowego, sprawnego mechanizmu przejścia pacjenta spod opieki pediatrycznej** (do 18 roku życia) **pod opiekę specjalisty**, który będzie prowadził go w późniejszym okresie życia. Nie są we właściwym stopniu zapewniane świadczenia około lecznicze (np. rehabilitacja). Lekarze, przede wszystkim pierwszego kontaktu, mają **ograniczoną wiedzę** o chorobach rzadkich, co powoduje istotne **opóźnienia w zdiagnozowaniu** chorego. Jednym z wskazywanych rozwiązań problemu może być **edukacja, schematy postępowania w przypadku podejrzenia choroby rzadkiej oraz sieć ośrodków referencyjnych** dla poszczególnych chorób, do których lekarz pierwszego kontaktu mógłby się zwrócić lub przesłać pacjenta na konsultację.

Niewłaściwa wycena świadczeń jako czynnik ograniczający dostępność terapii

Istotnym problemem może być **brak realnej i kompleksowej wyceny świadczeń** związanych z opieką nad pacjentem z chorobą rzadką – o ile koszty leku są pokrywane przez NFZ, o tyle już w **przypadku części świadczeniowej** (diagnostyka, monitorowanie) **wyceny mogą być zbyt niskie**. Może to powodować zarówno **niepodejmowanie się przez placówki realizacji programów lekowych**, jak i powodować naciski ze strony zarządzających placówkami o **ograniczanie liczby pacjentów włączanych do programów lekowych przynoszących straty**.

Dla klinicystów istotną sprawą jest **brak dobrych danych epidemiologicznych o chorobach rzadkich, specyficznych dla polskiej populacji**. Niektórzy z nich są proszeni przez Ministerstwo Zdrowia o ekspertyzę, co do wielkości populacji chorych z chorobą rzadką kwalifikującą się do ocenianej terapii i podają szacunki w oparciu o dane międzynarodowe. Podana wyższa chorobowość, niż faktycznie występująca w Polsce, **może prowadzić do błędnego oszacowania przyszłych kosztów refundacji dla NFZ i finalnie odrzucenia wniosku przez MZ**. W ich opinii dowodem na to są sytuacje, gdy po uruchomieniu programu lekowego dla choroby rzadkiej liczba leczonych pacjentów nawet nie zbliża się do szacunków eksperckich, pomimo realizacji programu przez wiele lat. Rozwiązaniem w opinii klinicystów może być **poprawa jakości sprawozdawczości na rzecz NFZ** oraz **prowadzenie rejestrów chorych** dla poszczególnych jednostek chorobowych. To drugie rozwiązanie dodatkowo pojawia się w kontekście **obejmowania refundacją terapii na „okres próbny”** („zbieranie informacji potwierdzających efektywność terapii i po jakimś czasie podejmowanie decyzji co do dalszego jej finansowania”).

*Aktualny proces
refundacyjny nie
uwzględnia specyfiki
chorób rzadkich*

Zarówno klinicyści, jak i eksperci z obszaru HTA wskazują na cienką **granice pomiędzy chorobą rzadką, a rzadkim wskazaniem** (choroba powszechna, z której można wyodrębnić subpopulację pacjentów charakteryzujących się innym przebiegiem choroby, czynnikami genetycznymi itp. przez co wymagają odrębnego podejścia terapeutycznego i zastosowania innych terapii). Liczba wskazań rzadkich będzie się zwiększać i coraz częściej może dochodzić do sytuacji w której terapia jest tworzona specyficznym dla grupy pacjentów z wskazaniem rzadkimi. W opinii respondentów należy rozważyć, czy taka terapia powinna móc w przyszłości korzystać w procesach refundacyjnych ze ścieżek przewidzianych dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich.

W opinii ekspertów zajmujących się oceną technologii medycznych **aktualnie obowiązujący proces refundacyjny, z punktu widzenia terapii stosowanych w chorobach rzadkich jest problematyczny**. Do identyfikowanych przez nich głównych problemów należą:

- ustawowy próg opłacalności (3x PKB per capita /QALY),
- niepewność dowodów skuteczności terapii.

Wskazują na konieczność **innego podejścia do oceny terapii stosowanych w chorobach rzadkich** (analiza wielokryterialna, analizy uproszczone, zwolnienie podmiotu z konieczności uczestnictwa w całym procesie / wymaganej dokumentacji) oraz rozważenia stopnia skomplikowania procesu (a co za tym idzie jego kosztów dla podmiotu odpowiedzialnego) w zależności od wielkości populacji chorych („przy kilku pacjentach koszt uruchomienia całej maszyny refundacyjnej może być porównywalny z kosztem refundacji terapii”).

Gremia uczestniczące w ocenie wniosków refundacyjnych powinny **przyjmować dowody naukowe o niższej wiarygodności**, bo innych w przypadku wielu chorób rzadkich nie ma. **Większa powinna być również tolerancja dla niższych wyników i zrozumienie czemu koszty terapii są wyższe**. Zrozumiałe wg ekspertów jest w takiej sytuacji ograniczanie ryzyka po stronie płatnika publicznego, stąd też zbieranie informacji o efektywności terapii (gromadzenie danych w systemach NFZ lub w dedykowanych rejestrach), zawieranie tzw. „porozumień dzielenia ryzyka” oraz ewaluacja wartości terapii po określonym czasie są naturalnymi elementami systemu.

Pomiędzy procesami oceny wniosków refundacyjnych dla leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego mogły by być wprowadzone pewne elementy różnicujące, gdyż w przypadku tych drugich często trudno jest spełnić wymagania stworzone z myślą o lekach. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na wyroby medyczne, które w stosunku do wcześniej wspomnianych dwóch grup produktowych wydają się być w zbyt małym stopniu uwzględniane w dyskusji o zmianach.

Konieczna poprawa efektywności funkcjonowania RDTL

Z powodów etycznych warto jest wprowadzenie do praktyki **realnie funkcjonujących systemów zapewniania wczesnego dostępu do terapii** wspieranych przez mechanizmy zabezpieczające płatnika. Funkcjonujący obecnie mechanizm Ratunkowego Dostępu do Technologii Leczniczych funkcjonuje suboptymalnie i nie wszyscy potrzebujący pacjenci uzyskują w jego ramach dostęp do niezbędnych terapii.

Decydenci są świadomi zarówno opisanych powyżej problemów pacjentów z chorobami rzadkimi, jak i problemów terapii stosowanych w tych chorobach w trackie wnioskowania o objęcie refundacją. Jednak z ich perspektywy pacjenci z chorobami rzadkimi to nie jest mała grupa (nie ma patrzenia przez pryzmat pojedynczej choroby, ale przez ogół chorób rzadkich) i koszty spełnienia oczekiwań wszystkich chorych mogły by iść w kierunku bardzo wysokich wydatków. W ich opinii warto jest rozważyć zdefiniowanie w aktach prawnych choroby rzadkiej i choroby ultraradkiej oraz ewentualnie rozważyć przyjęcie różnego modelu postępowania dla obu grup chorób – również w zakresie postępowania refundacyjnego.

Decydenci są otwarci na inny proces oceny terapii stosowanych w chorobach rzadkich

Decydenci są świadomi, iż **postępowanie w zakresie oceny wniosków składanych dla chorób rzadkich powinno różnić się od postępowania dla terapii stosowanych w chorobach powszechnych.** Podobnie ocena leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Niemniej każda z grup terapii powinna przejść przez AOTMiT tak, by finalnie Minister mógł się zapoznać z jej rekomendacją. Oczywiście podstawą do rozważania wielu mechanizmów udostępniania terapii są dane medyczne. **W opinii decydentów cyfryzacja polskiej służby zdrowia, możliwość łączenia danych z przychodni i szpitali oraz doprowadzenie do stanu, w którym pełne dane z dokumentacji szpitalnej pacjentów będą dostępne do prowadzenia metaanaliz, może istotnie wpłynąć na gotowość Ministra Zdrowia do akceptacji**

nowych metod zarówno oceny terapii, jak i gwarantowania pacjentom dostępu do nich.

W opinii przedstawiciela decydentów możliwe jest rozważenie **mechanizmów umożliwiających obejmowanie refundacją terapii o niedostatecznie potwierdzonej efektywności klinicznej**, ale powinno to być związane z budowaniem rejestrów pacjentów lub pozyskiwaniem w inny sposób danych klinicznych oraz obowiązkową ewaluacją terapii co 2 lata. **Niewątpliwie konieczna jest też akceptacja pacjentów dla faktu pozbawienia nieefektywnych terapii refundacji, a tym samym rezygnacji z jej podawania – na obecną chwilę, nie tylko w obszarze chorób rzadkich, zrozumienia dla takiej sytuacji wśród większości pacjentów nie ma.**

Podsumowując należy stwierdzić, iż większość z przytoczonych powyżej zagadnień pojawiała się już wcześniej w debacie publicznej. Niektóre z nich były identyfikowane na poziomie projektów NPCR, jako główne wyzwania systemu opieki nad pacjentem z chorobą rzadką. Inne były rozważane jako rozwiązania adresujące problemy i mogące przynieść istotną poprawę jakości opieki. **Po wielu latach debaty trudno jest znaleźć istotne zagadnienie, zarówno po stronie problemów, jak i rozwiązań, które nie byłoby już wielokrotnie omówione.**

Warto jednak zauważyć, iż obecnie wszystkie grupy interesariuszy biorące udział w dyskusji są zgodne, iż zmiana w podejściu do zapewniania opieki pacjentom z chorobami rzadkimi jest potrzebna. Należy więc mieć nadzieję, że być może w najbliższym okresie przynajmniej część z proponowanych i korzystnych dla pacjenta rozwiązań znajdzie zastosowanie w codziennej praktyce.

Rozdział VI: Podejście do zapewniania dostępności w chorobach rzadkich w Polsce - rekomendacje

Diagnoza i propozycje rozwiązań opracowane w przeszłości pozostały w fazie planów

Problematyka chorób rzadkich oraz skuteczne rozwiązania mogące w istotny sposób zmienić sytuację pacjentów z tymi chorobami pozostają od lat przedmiotem szerokiej debaty publicznej w gronie pacjentów, ekspertów klinicznych oraz na forum Parlamentu. W jej trakcie zarówno postawiono trafne diagnozy, jak i przygotowano propozycje skutecznych rozwiązań. Jednak ze względu na skalę ich wdrożenia oraz koszty z tym związane **decydenci nie podjęli jednak dotychczas decyzji o przejściu z fazy „planowania” do fazy „realizacji”**.

Mając na uwadze powyższe, poniżej zaproponowano **rozwiązania adresujące przede wszystkim bariery o charakterze formalnym i administracyjnym**. Mogą one być zaimplementowane niemal „od ręki”, adresują główne wyzwania w zakresie systemu refundacji, a ich implementacja w istotny sposób może przyczynić się do zwiększenia liczby terapii dostępnych w Polsce dla pacjentów z chorobami rzadkim.

Rekomendacja podstawowe:

1. Odmienny proces oceny terapii w chorobach rzadkich;
2. Wyłączenie zastosowania art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji dla produktów stosowanych w terapii chorób rzadkich;
3. Podwyższenie progu efektywności kosztowej z poziomu trzykrotności PKB per capita za 1 QALY do poziomu, który uwzględnia charakter chorób rzadkich;
4. Zastąpienie dowodu dostępności oświadczeniem dot. wprowadzenia do obrotu produktu nie później niż w dniu wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją.

Rekomendacje dodatkowe:

1. Przyspieszenie postępowania refundacyjnego dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich;

2. Zmiana w zakresie wymagań dotyczących wyników badań klinicznych przywoływanych w załącznikach do wniosku refundacyjnego;
3. Dołączanie uzasadnienia ceny do procesów związanych z oceną efektywności kosztowej terapii;
4. Umożliwienie rozpoczęcia procesu obejmowania terapii refundacją na wnioski Ministra Zdrowia lub konsultanta krajowego z danej dziedziny medycznej;

Wdrożenie części z powyższych rekomendacji może wyłączać zasadność prac nad kolejnymi. Niemniej jednak naszym zdaniem ważne jest przedstawienie różnych opcji, aby decydenci mieli możliwość dokonania zmian na różnych poziomach systemu.

Poniżej przedstawiono uzasadnienie dla poszczególnych z wskazanych powyżej rekomendacji.

Rekomendacja podstawowa nr 1: Wprowadzenie odmiennego procesu oceny terapii w chorobach rzadkich

Aktualnie występujący problem

W aktualnie obowiązującym stanie prawnym, jak i stosowanej praktyce, **ocena wniosków o refundację dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich odbywa się na takich samych zasadach jak dla terapii stosowanych w chorobach powszechnych**. Wnioskodawca dla terapii niemającej refundowanego odpowiednika jest zobowiązany do dołączenia do wniosku refundacyjnego kompletu analiz HTA, tj.:

- analizy klinicznej,
- analizy ekonomicznej,
- analizy wpływu na budżet płatnika,
- analizy racjonalizacyjnej.

Ważnym elementem sporządzania dossier refundacyjnego jest konieczność spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (identycznych jak dla chorób powszechnych). Wymagania te są trudne do spełnienia

przez terapie stosowane w chorobach powszechnych, a praktycznie niemożliwe w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich.

Przedstawiona we wcześniejszej części opracowania analiza rekomendacji Prezesa AOTMiT wykazała, że w ponad 40% zleceń Ministra Zdrowia na ocenę terapii stosowanej w chorobach rzadkich, wniosek refundacyjny został oceniony negatywnie, a co czwarty wniosek otrzymał rekomendację warunkową. **Jednym z często pojawiających się argumentów decyzji negatywnych i warunkowych był brak efektywności kosztowej** oraz duże obciążenie budżetu płatnika w przypadku objęcia refundacją. Dodatkowo w uzasadnieniach rekomendacji Prezes AOTMiT wskazywał na **niską jakość dostępnych dowodów, brak jednoznacznych korzyści w zakresie istotnych punktów końcowych czy możliwość niedoszacowania liczebności populacji docelowej.**

*Podejście utylitarne
to sprawiedliwy
podział środków*

W dużej mierze wynika to z faktu, iż stosowane w Polsce **podejście w ocenie technologii medycznych ma charakter oceny utylitarnej.** Jego celem jest maksymalizacja korzyści zdrowotnych odnoszonych przez całe społeczeństwo, co jest szczególnie istotne w sytuacji ograniczonych środków w ramach systemu ochrony zdrowia. Podejście utylitarne ma charakter tzw. „sprawiedliwego podziału środków”. Aby ocena korzyści zdrowotnej była obiektywna, przyjmuje się progi opłacalności, po których przekroczeniu uznaje się, że terapia jest nieefektywna kosztowo i nie powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednocześnie takie podejście zakłada z reguły tą samą wartość progu opłacalności w każdej jednostce chorobowej, w każdym stopniu zaawansowania choroby i w każdej grupie pacjentów.

W Polsce ustalony jest jeden sztywnie zdefiniowany próg efektywności kosztowej na poziomie 3x PKB per capita za 1 QALY (Quality Adjusted Life Year - dodatkowy rok życia skorygowany o jakość).

Ze względu na specyfikę chorób rzadkich, w praktyce, w prawie każdym przypadku terapii brak jest możliwości spełnienia powyższego kryterium progu efektywności kosztowej. Skutkiem tego terapie stosowane w chorobach rzadkich w podejściu utylitarным rzadko uzyskują pozytywną ocenę.

*Podejście egalitarne
to sprawiedliwy
dostęp do terapii*

Odmiennym podejściem jest podejście egalitarne. W takim podejściu decyzje ukierunkowane są na zapewnienie sprawiedliwego dostępu do terapii różnym grupom pacjentów. Istotą podejścia jest decyzja, w której odchodzi się od równego

*Stosowanie podejścia
egalitarnego
wymaga nowych
narzędzi*

podziału środków, na rzecz równej dostępności do leczenia. Oznacza to, że w chorobach rzadkich decydent zgadza się zapłacić więcej za proces leczenia, żeby zapewnić pacjentowi dostęp do potrzebnej terapii.

Oczywiście egalitaryzm nie może oznaczać bezkrytycznego podejścia do finansowania wszystkich potrzeb zdrowotnych. **Nieodzowne staje się zastosowanie odmiennego niż dotychczas podejścia, które uwzględniając kontekst egalitarny, zapewni wsparcie procesów decyzyjnych umożliwiające obiektywny wybór efektywnych opcji terapeutycznych.**

Jednym z możliwych rozwiązań jest stosowanie tzw. analizy wielokryterialnej. Wśród kryteriów, które mogą być brane pod uwagę w analizie mogą znajdować się takie jak [39]:

- chorobowość,
- jakość przeprowadzonych badań naukowych,
- poziom niepewności w zakresie skuteczności,
- złożoność procesu produkcyjnego ocenianej technologii medycznej,
- możliwość monitorowania technologii stosowanej w chorobach rzadkich po jej zarejestrowaniu i objęciu refundacją (weryfikacji stosunku korzyści klinicznych do kosztów),
- wpływ na koszty pośrednie i społeczne związane z chorobą,
- dotkliwość choroby dla pacjenta,
- dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych,
- stopień wpływu ocenianego leku na przebieg choroby,
- możliwość zastosowania leku sierocego w innych wskazaniach.

W poszczególnych kryteriach terapia uzyskuje wycenę punktową, a po ich zsumowaniu wycenę końcową z przeprowadzonej oceny. W ten sposób uzyskuje się możliwość obiektywizacji oceny terapii z wykorzystaniem szerokiego spectrum kryteriów o dużej istotności zarówno dla pacjenta, jak i decydentów.

Warto zaznaczyć również, że nie każda terapia może dać się zwymiarować we wszystkich kryteriach (np. ze względu na dostępność informacji), stąd też wskazana jest pewna elastyczność takiego systemu oceny.

Finalna decyzja, jakie kryteria powinny być uwzględnione w analizie wielokryterialnej dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich, czy też jaka powinna być waga

poszczególnych kryteriów w końcowej ocenie, powinna być przedmiotem debaty dążącej do uzyskania konsensusu. W dyskusji powinni oczywiście wziąć udział przedstawiciele pacjentów z chorobami rzadkimi, przedstawiciele płatnika publicznego, decydenci systemu ochrony zdrowia oraz przedstawiciele przemysłu.

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Zmiana podejścia z utylitarne na egalitarne w istotny sposób wpłynie na zwiększenie stopnia dostępności terapii dla pacjentów z chorobami rzadkimi. Zmiana taka będzie możliwa poprzez:

- akceptację na poziomie decyzyjnym wyższego kosztu dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich,
- stworzenie ram oceny technologii medycznych wychodzących poza kosztową efektywność terapii,
- uwzględnienie w ocenie merytorycznej kryteriów wskazujących na obciążenie chorobą pacjenta, jego rodziny, jak i całego społeczeństwa.

Zmiany te przełożą się na sprawiedliwsze podejście do traktowania potrzeb zdrowotnych pacjentów z chorobami rzadkimi w porównaniu do pacjentów z chorobami powszechnymi.

Rekomendacja podstawowa nr 2: Wyłączenie zastosowania art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich

Aktualnie występujący problem

Postępowanie refundacyjne prowadzone dla produktów stosowanych w chorobach rzadkich jest standardowym postępowaniem prowadzonym wg. identycznych zasad jak dla wszystkich innych produktów ubiegających się o finansowanie ze środków publicznych. Przepisy prawa nie przewidują dla tej grupy produktów szczególnego trybu, czy jakichkolwiek odstępstw. Co za tym idzie, specyficzny charakter produktów stosowanych w chorobach rzadkich sprawia, że napotykają one wiele trudności w drodze do objęcia ich refundacją.

*Zasady ustalania
urzędowej ceny zbytu
są nieadekwatne dla
terapii w chorobach
rzadkich*

Przepisami na podstawie, których podejmowana jest decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu są art. 12 i art. 13 ustawy o refundacji. Szczególnym utrudnieniem dla produktów stosowanych w chorobach rzadkich jest przepis art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji, który wyznacza **sposób wyliczenia maksymalnego poziomu urzędowej ceny zbytu dla produktu nieposiadającego refundowanego odpowiednika**. Przepisy te uzależniają wysokość urzędowej ceny zbytu technologii medycznych od przedstawienia przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianego leku nad terapiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W przypadku braku takich badań, wysokość urzędowej ceny zbytu powinna być ograniczona do wysokości kosztów najefektywniejszej kosztowo terapii z dotychczas stosowanych. W przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich problematyczne są:

- dostępność randomizowanych badań klinicznych,
- w większości przypadków brak obecności w refundacji adekwatnych terapii komparatywnych,
- zasady ustalenia i wyboru w danej chorobie rzadkiej terapii najefektywniejszej kosztowo,

przy czym pierwsze z wskazanych zagadnień ma największe znaczenie w aktualnie stosowanym podejściu praktycznym.

*W chorobach
rzadkich
przeprowadzenia
randomizowanych
badań klinicznych
może być niemożliwe*

Choroby rzadkie charakteryzują się małą populacją pacjentów oraz zróżnicowanym przebiegiem choroby. **W prowadzeniu badań klinicznych nad technologiami stosowanymi w chorobach rzadkich problematyczne staje się przeprowadzanie badań randomizowanych**, gdyż:

- zbyt mało jest pacjentów o zbliżonej charakterystyce choroby, by zaprojektować badanie kliniczne randomizowane,
- brak jest technologii alternatywnych, które mogłyby być ramieniem porównawczym badania,
- nie jest możliwe wykorzystanie w badaniu placebo (ze względów etycznych: pozbawienie pacjenta leczenia w sytuacji, kiedy ono istnieje).

Finalnie, biorąc pod uwagę przytoczone przepisy ustawy refundacyjnej, brak randomizowanych badań klinicznych, poprzez istotne ograniczenie zasad ustalania urzędowej ceny zbytu, wpływa negatywnie na równy dostęp pacjentów do terapii.

*W chorobach
rzadkich często brak
adekwatnych terapii
alternatywnych*

Analiza kliniczna załączana do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu powinna wykazywać wyższość produktu nad dotychczas stosowanymi technologiami medycznymi, które należy interpretować w sposób szeroki jako wszystkie rodzaje świadczeń gwarantowanych. W przypadku, gdy przedmiotowa wyższość nie może być wykazana w przyjęty przez regulatora sposób, pojawiają się problemy z ustaleniem kosztu wnioskowanej terapii oraz znalezieniem alternatywnej technologii stanowiącej komparator dla wnioskowanej terapii, która wykazuje najkorzystniejszy stosunek jej kosztów do uzyskiwanego efektu zdrowotnego.

Specyfiką chorób rzadkich jest bowiem brak terapii podstawowych - pacjenci, którzy cierpią na chorobę rzadką najczęściej korzystają z terapii wspomagających tzw. „best supportive care”, których koszt jest zazwyczaj niezwykle niski. Co istotne jest ona często stosowana również w innych schorzeniach, w tym w schorzeniach powszechnych, jej efekt terapeutyczny w chorobie rzadkiej jest pośredni, co czyni ją nieadekwatną z punktu widzenia analiz porównawczych z terapią stworzoną w sposób celowy dla choroby rzadkiej.

W związku z powyższymi utrudnieniami oraz negatywnym oddziaływaniem art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji na dostęp pacjentów do terapii, słusznym **wyduje się wyłączenie stosowania tego przepisu w stosunku do technologii stosowanych w chorobach rzadkich**. W ramach ustalania ceny wspomnianych produktów ustalenie urzędowej ceny zbytu powinno być oparte na kryteriach wskazanych w art. 13 ust. 1 ustawy o refundacji:

- stanowisku Komisji Ekonomicznej,
- rekomendacji Prezesa AOTMiT,
- konkurencyjności cenowej,

przy czym w tym ostatnim kryterium należy uwzględnić specyfikę chorób rzadkich.

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Minister Zdrowia przy podejmowaniu ostatecznej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego będzie musiał nadal ważyć, w ramach przyznanego mu luzu¹⁰

¹⁰ Analiza przepisu art. 13 ustawy o refundacji nie wskazuje, iż spełnienie którejkolwiek przesłanki bądź ich grupy implikuje objęcie produktu refundacją. W tym zakresie wprowadzone zostało uznanie administracyjne, które uprawnia organ do wyboru przyjmowanego rozstrzygnięcia. Z dyskrejonalnością organu wiąże się przyznany mu luz decyzyjny, który pozostawia mu swobodę w

decyzyjnego, spełnienie przez terapię wnioskującą o refundację ustawowych przesłanek umożliwiającą pozytywne rozpatrzenie złożonego wniosku refundacyjnego. Jednakże w wyniku wyłączenia zastosowania art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji, Minister Zdrowia będzie mógł wykazywać większą elastyczność w zakresie ustalania urzędowej ceny zbytu.

W naszej ocenie przyczyni się to do ustalenia akceptowalnego poziomu cenowego produktu (zarówno dla Ministra Zdrowia, jak i dla wnioskodawcy), przekładając się na zwiększenie szans produktu stosowanego w chorobach rzadkich na włączenie go do systemu refundacji.

Rekomendacja podstawowa nr 3: Podwyższenie progu efektywności kosztowej

Aktualnie występujący problem

Tak jak wspomniano powyżej w aktualnym, utylitarnym podejściu do oceny technologii medycznych wyznaczony jest próg efektywności kosztowej – w Polsce w wysokości trzykrotności PKB per capita za 1 QALY – powyżej którego terapia uznawana jest za nieefektywną kosztową. Skutkiem tego dana terapia może nie zostać objęta finansowaniem ze środków publicznych.

Terapie stosowane w chorobach rzadkich, ze względu na:

- charakterystykę poszczególnych chorób,
- niewielką liczebność populacji dotkniętych daną chorobą,
- ograniczoną liczbę i jakość dowodów wskazujących na efektywność kliniczną,

rzadko są w stanie spełnić tak ustalone kryterium efektywności kosztowej. Z tego też powodu, **główne argumenty w negatywnych i warunkowych rekomendacjach Prezesa AOTMiT dla chorób rzadkich, pochodzą z obszaru efektywności kosztowej ocenianych terapii.**

*Efektywność
kosztowa terapii
oceniana wg
aktualnych zasad
główną przyczyną
negatywnych
rekomendacji
AOTMiT*

podejmowaniu decyzji, która jest w pewnym stopniu ograniczona celem ustawy o refundacji (vide: komentarz do ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pod red. Marcina Piekłaka, dr Rafała Stankiewicza).

Świadomość konieczności ustalenia odrębnego progu efektywności kosztowej dla terapii w chorobach rzadkich funkcjonuje w różnych krajach europejskich. Przyjmuje ona dwa podejścia:

- wyznaczenia kwoty (przeważnie rocznego kosztu terapii), do której terapia stosowana w chorobach rzadkich jest uznawana za wartą finansowania ze środków publicznych
- wyznaczenia współczynnika będącego wielokrotnością parametru stosowanego w ocenie chorób powszechnych.

W chorobach rzadkich próg efektywności kosztowej powinien być wielokrotnością progu dla chorób powszechnych

Wydaje się, że drugie podejście, szczególnie przy współczynnikach relatywnych, takich jak przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej, jest szczególnie warte rozważenia na gruncie krajowy.

Nie jest celem niniejszego opracowania wskazanie właściwej wartości progu efektywności kosztowej, która powinna być przyjęta w Polsce w ocenie terapii stosowanych w chorobach rzadkich. Warto jednak nadmienić, że w dyskusji publicznej przewijają się różne wartości tego parametru dochodzące do poziomu 9 x PKB per capita za 1 QALY, czyli wartości 3 razy wyższej, niż aktualnie obowiązujący próg efektywności kosztowej.

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Wprowadzenie wyższego progu efektywności kosztowej skutkować będzie zwiększeniem liczby terapii kwalifikujących się do uzyskania finansowania ze środków publicznych. Dzięki temu większa liczba procesów może zakończyć się pozytywnymi rekomendacjami Prezesa AOTMiT oraz finalnie z pozytywną decyzją refundacyjną.

Perspektywa większych szans na spełnianie tego rygorystycznego wymogu może też znacznie skrócić czas od zarejestrowania na rynku europejskim terapii stosowanych w chorobach rzadkich do złożenia wniosku o objęcie jej refundacją w Polsce. Dzięki temu poprawie powinna ulec dostępność na rynku opcji terapeutycznych dla pacjentów.

Rekomendacja podstawowa nr 4: Zastąpienie dowodu dostępności oświadczeniem dot. wprowadzenia do obrotu produktu nie później, niż w dniu wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją

Aktualnie występujący problem

Jednym z wymogów przy składaniu wniosku o objęcie danego produktu refundacją jest **przedstawienie dowodu dostępności produktu w obrocie**. Zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia są to faktury sprzedażowe potwierdzające obecność danego produktu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z wcześniejszymi wyjaśnieniami postępowanie refundacyjne prowadzone w celu objęcia refundacją technologii stosowanej w chorobach rzadkich obarczone jest istotnym ryzykiem odmowy finansowania danego produktu. Jednocześnie, technologie stosowane w chorobach rzadkich, których produkcja wymaga znacznych nakładów, są przeznaczone dla pacjentów tworzących niewielką populację. Firmy farmaceutyczne, w celu umożliwienia im wnioskowania o objęcie produktu refundacją, muszą m.in.:

Wprowadzenie produktu na rynek przed objęciem refundacją może być nieracjonalne ekonomicznie

- sprowadzić opakowania wnioskowanego produktu na teren Polski,
- spełnić wymagania związane z wprowadzeniem ich do obrotu,
- oraz znaleźć pacjentów (lub inne podmioty) mogących sobie pozwolić na zakup tych produktów z własnych środków.

Mając na uwadze możliwy brak uzyskania refundacji, sprowadzenie opakowań produktu wiąże się z dodatkowym, istotnym kosztem oraz ryzykiem związanym z ewentualnym brakiem wykorzystania i być może nawet koniecznością utylizacji sprowadzonych opakowań.

Dodatkowo **część technologii stosowanych w chorobach rzadkich opiera się na opracowaniu spersonalizowanej do każdego pacjenta terapii. W tym przypadku niemożliwym jest wprowadzenie do obrotu produktu, który mógłby być zastosowany u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do terapii tą technologią.**

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Wprowadzenie do polskiego porządku prawnego zmiany w powyższym zakresie, pozwoli na szybsze spełnienie przez część wnioskodawców ustawowych wymagań dotyczących złożenia wniosku oraz ograniczy ich ryzyko biznesowe związane z jego odrzuceniem. W przypadku terapii personalizowanych zmiana taka pozwoli w ogóle producentom na prowadzenie rozważań o objęciu danego produktu refundacją.

Rekomendacja dodatkowa nr 1: Przyspieszenie postępowania refundacyjnego dla terapii stosowanych w terapii chorób rzadkich

Aktualnie występujący problem

Czas na przeprowadzenie postępowania refundacyjnego oraz wydanie decyzji o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, został określony w przepisach ustawy o refundacji i wynosi co do zasady 180 dni. Przedmiotowy okres może zostać przedłużony o 60 dni w przypadku konieczności ustalenia treści programu lekowego lub o okres potrzebny na uzupełnienie wniosku. **Postępowania o objęcie refundacją dla produktów stosowanych w chorobach rzadkich wielokrotnie trwają dłużej niż okresy przewidziane przepisami prawa.**

Postępowania refundacyjne w chorobach rzadkich trwają dłużej, niż przewiduje ustawa refundacyjna

Jedną z głównych przyczyn przedłużania wspomnianych postępowań jest kwestia długotrwałych negocjacji ceny wnioskowanych produktów. W przypadku chorób rzadkich są to najczęściej terapie, które są innowacyjne i wysokokosztowe. W ramach postępowania po stronie płatnika publicznego szczególnie mocno występuje postulat możliwie maksymalnego obniżenia kosztu produktu, a co za tym idzie wydatków po stronie płatnika. W przeszłości istniały przypadki, gdzie wnioskodawcy spotykali się z Komisją Ekonomiczną o wiele więcej razy niż w przypadku innych terapii, co dodatkowo przedłużało okres procedowania danego wniosku.

W celu przyspieszenia momentu wydania rozstrzygnięcia o objęciu refundacją **dla produktów stosowanych w chorobach rzadkich zasadnym wydaje się wyznaczenie innych ram czasowych dla poszczególnych etapów postępowania refundacyjnego prowadzonego dla tych technologii.** W ramach niniejszej rekomendacji, proponujemy wprowadzenie zmian polegających na skróceniu czasu na ustalenie

*Choroby rzadkie
mogą postępować
szybko – pacjenci nie
powinni czekać
latami na dostęp do
terapii*

treści programu lekowego oraz ograniczenie czasu dostępnego dla Komisji Ekonomicznej na prowadzenie negocjacji.

Należy pamiętać, że bardzo często choroby rzadkie charakteryzują się szybkim i nieodwracalnym postępowaniem choroby. Skrócenie czasu prowadzenia przedmiotowego postępowania ma przede wszystkim na celu zadbanie o zdrowie pacjentów oraz zatrzymanie postępu choroby.

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Uzupełnienie ram czasowych w ramach postępowania refundacyjnego o normy dla terapii stosowanych w chorobach rzadkich oraz ograniczenie tego czasu na poszczególnych jego etapach pozwoli na jak najszybsze wydanie decyzji refundacyjnej. Skutkiem tego będzie przyspieszenie możliwości faktycznego dostępu do terapii dla pacjentów.

Rekomendacja dodatkowa nr 2: Zmiana w zakresie wymagań dotyczących wyników badań klinicznych dla chorób rzadkich, np. akceptacja surogatów

Problem aktualnie występujący

Według wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT [59] w procesie oceny technologii medycznej pod uwagę powinny być brane dowody naukowe najwyższej jakości. Dobór badań włączonych do analizy odbywa się według schematu PICOS:

- populacja, w której technologia będzie stosowana (P – population),
- proponowana technologia / interwencja (I – intervention),
- proponowane komparatory (C – comparison),
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O-outcome),
- rodzaj włączanych badań (S-study).

Ważnym elementem analizy wg. powyższego schematu są efekty zdrowotne mierzone za pomocą punktów końcowych. Wspomniane punkty są definiowane jako

określona zmiana w stanie zdrowia pacjenta (np. zgon, progresja choroby do następnego stadium), mogące wystąpić u uczestnika badania klinicznego, których wystąpienie lub niewystąpienie jest związane z zastosowaniem lub nie, określonej technologii medycznej.

Wytyczne AOTMiT wskazują, że **ocena korzyści zdrowotnych odnoszonych przez pacjenta w wyniku zastosowania technologii medycznej powinna być przeprowadzona w oparciu o punkty końcowe o istotnym znaczeniu dla danej jednostki chorobowej**, odnoszące się do:

- śmiertelności,
- przebiegu / nasilenia choroby,
- zależnej od zdrowia jakości życia,
- zdarzeń i działań niepożądanych.

Punkty końcowe powinny min. umożliwiać wykrycie różnic pomiędzy technologią ocenianą i alternatywną (komparatorem) oraz mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (punkty krytyczne dla danej jednostki chorobowej).

Ocena efektywności klinicznej w chorobach rzadkich często jest niemożliwa w oparciu o pierwszorzędowe punkty końcowe

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów chorujących na poszczególne choroby rzadkie, wiedza o mechanizmach ich powstawania oraz naturalnym przebiegu będzie zawsze ograniczona. W sytuacji wprowadzania nowych terapii dla danej choroby rzadkiej – w szczególności, gdy nie ma terapii alternatywnych – trudno jest wnioskować, jak terapia może wpłynąć na przebieg choroby. Tym samym trudne lub wręcz niemożliwe staje się wyznaczenie punktów końcowych, które zgodnie z protokołem badania powinny być osiągnięte po zastosowaniu badanej terapii.

Przeprowadzenia metaanalizy wyników badań klinicznych w danej jednostce chorobowej – ze względu na istotne zróżnicowanie populacji uczestniczącej w badaniu, różnie zdefiniowane punkty końcowe, brak komparatorów, różnice w stosowanych terapiach wspomagających – może być trudne, lub wręcz niemożliwe.

Proces oceny w chorobach rzadkich powinien dopuszczać zastępcze punkty końcowe

W **chorobach rzadkich wydaje się być zasadne prowadzenie oceny efektywności klinicznej w oparciu o zastępcze (surogatowe) punkty końcowe**. Wśród nich możemy wymienić zdarzenia, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki z badań diagnostyki obrazowej, które mogą być wyrazem skuteczności lub jej braku w przypadku badanej interwencji medycznej. Surogaty są często określane mianem

punktów drugorzędowych. Takie same surogaty mogą być mierzone w wielu różnych chorobach, czyli zasadniczo nie spełniają one kryterium specyficzności dla danej jednostki chorobowej.

Właściwie dobrane surogaty powinny regularnie przewidywać wydarzenia w przyszłości (np. wysoki poziom LDL → wystąpienie zawału serca). Natomiast ich zmiana w odpowiedzi na zastosowaną technologię medyczną jest predykatorem zmian w zakresie twardego punktu końcowego na zastosowane leczenie (obniżenie poziomu LDL → wydłużenie długości życia).

Ponadto należy wskazać, iż w przypadku chorób rzadkich badania kliniczne niejednokrotnie charakteryzują się małymi liczebnościami próby, brakiem zaślepienia badania, czy brakiem randomizacji. Dzieje się tak nie tylko ze względów na ograniczoną populację pacjentów, ale także ze względów etycznych lub problemy z zaślepieniem próby (choćby w przypadku wyrobów medycznych).

*Aktualne wytyczne
AOTMiT stosowane w
ocenie terapii nie są
adekwatne dla
chorób rzadkich*

Zastosowanie aktualnych wytycznych AOTMiT do oceny badań klinicznych w chorobach rzadkich powoduje, iż są one oceniane jako niskiej lub średniej jakości. Powoduje to brak właściwie udowodnionej w ewaluacji Agencji efektywności klinicznej ocenianej technologii. Natomiast w dalszej kolejności może to stanowić podstawę do odmowy objęcia technologii refundacją.

Tymczasem analiza badań klinicznych wykorzystywanych przez EMA na etapie dopuszczenia leków sierocych do obrotu [59] wykazała, że 1/3 analizowanych badań nie miała ramienia kontrolnego, 1/3 nie była randomizowana, 1/2 badań nie była zaślepiena, a w 3/4 badań zastosowano pośrednie lub surogatowe punkty końcowe. Wydaje to się w sposób oczywisty wskazywać na konieczność zwiększenia elastyczności w ocenie jakości materiału dowodowego z badań klinicznych w chorobach rzadkich.

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Wprowadzenie większej elastyczności w ocenie dowodów naukowych z badań klinicznych, np.:

- ocena efektu klinicznego na podstawie surogatów,

- mniej restrykcyjne podejście do dowodów naukowych niższej jakości, np. badań nierandomizowanych, badań jednoramiennych, badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, czy badań opisowych

umożliwi podmiotom odpowiedzialnym przeprowadzenie postępowania dowodowego wskazującego na efektywność terapii. Dowody takie, pomimo braku określenia twardych punktów końcowych, będą brane pod uwagę przez AOTMiT i mogą stanowić o pozytywnej rekomendacji dla danej technologii medycznej.

Rekomendacja dodatkowa nr 3: Dołączanie uzasadnienia ceny do procesów związanych z oceną efektywności kosztowej terapii

Aktualnie występujący problem

Wchodzące na rynek innowacyjne terapie stosowane w chorobach rzadkich charakteryzują się wysoką ceną. O ile porównanie kosztów nowoczesnych terapii pomiędzy różnymi chorobami rzadkimi może prowadzić do stwierdzenia, iż rozpiętość kosztów nie jest znacząca, to w przypadku porównania kosztów terapii w chorobie rzadkiej z kosztami terapii chorób powszechnych różnice mogą być wręcz rażące. Stąd też:

- terapie stosowane w chorobach rzadkich nie są często w stanie spełnić kryteriów efektywności kosztowej,
- pojawiają się publiczne komentarze o wykorzystywaniu tej sytuacji przez przemysł farmaceutyczny,
- pojawiają się dyskusje o liczbie pacjentów z chorobami powszechnymi, którzy mogą być zaopatrzeni w terapie w porównaniu z kosztami leczenia jednego pacjenta z chorobą rzadką.

Tymczasem wysoki koszt terapii jest uzasadnioną pochodną:

- **charakteru / wartości terapii** (np. w niektórych terapiach genetycznych stosowanych w chorobach rzadkich jednorazowe podanie leku dziecku może spowodować jego trwałe wyleczenie i życie w zdrowiu przez okres całego życia),

*Wysoki koszt terapii
w chorobach
rzadkich jest
uzasadniony*

- **nakładów poniesionych na prace badawczo-rozwojowe,**
- **kosztów produkcji** (które mogą być wyższe w związku np. z odmienną formą leku, koniecznością dostosowania / zbudowania linii produkcyjnych, na których wytwarzany jest niewielki wolumen leków, lub wręcz przygotowaniem terapii dla każdego pacjenta indywidualnie),
- **konieczności przeprowadzenia badań klinicznych,** w ramach których populacja pacjentów uczestniczących może dostawać leki na koszt sponsora badania po jego zakończeniu, co efektywnie zmniejsza populację pacjentów, którzy będą korzystać z leku na zasadach komercyjnych,
- oraz ogólnie **niskiej stopy zwrotu z inwestycji,** która charakteryzuje projekty realizowanej dla niewielkich grup odbiorców, nie tylko w ochronie zdrowia.

Decydenci są świadomi, iż niektóre terapie nie są w stanie spełnić ich wymagań kosztowych

Decydenci w Polsce są świadomi problemów związanych z ukierunkowaniem polskiego systemu refundacyjnego na ograniczanie wzrostu kosztów i faktu braku możliwości spełnienia wymaganych kryteriów przez wiele terapii stosowanych w chorobach rzadkich. Już 9 września 2014 roku, Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii [60] we wspólnym stanowisku w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności, rekomendował Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT i Komisja Ekonomiczna), aby:

- do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej, we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów o objęciu refundacją produktów, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego (rejestracja OMP przez COMP/EMA) lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, **nie uwzględniał kryterium, o którym mowa w art. 12 pkt. 13 ustawy o refundacji.**

Rekomendowane odstępianie od stosowania w/w kryterium dotyczyć powinno dotychczas nierefundowanych technologii medycznej w sprawie, w której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją w danym wskazaniu medycznym. W tym zakresie dodano również zastrzeżenie o schorzeniach, w których zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców, lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju (kryteria choroby ultrazadkowej).

Tym samym należy uznać, iż w przypadku terapii w chorobach rzadkich wskazano na nieadekwatność głównego elementu analizy ekonomicznej warunkującego pozytywną ocenę efektywności kosztowej terapii, a będącej w bezpośredni sposób związanej z jej kosztem.

Zasadność podejmowania decyzji refundacyjnych na podstawie uzasadnienia ceny została wskazana również w wytycznych AOTMiT z 2016 roku [59]. W przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrarzadkim (gdy zachorowalność nie przekracza 1 przypadku na 50 tysięcy mieszkańców lub nie więcej niż 700 osób w kraju) lub rzadkim (gdy zachorowalność nie przekracza 5 przypadków na 10 tysięcy mieszkańców) wytyczne zalecają dołączenie uzasadnienia ceny.

Wg. wytycznych AOTMiT elementami uzasadnienia ceny, specyficznymi dla danego problemu decyzyjnego powinny być min.:

- ocena niepewności oszacowań skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania oraz niepewności oszacowań profilu bezpieczeństwa leku,
- ocena liczebności populacji docelowej,
- ocena niepewności oszacowań najważniejszych danych wejściowych oraz prezentowanych wyników analizy kosztów i analizy finansowej,
- ocena stopnia innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna i technologiczna),
- propozycja ceny leku oraz informacja o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach (należy jednak zaznaczyć, iż takie porozumienia są poufne i możliwości udostępniania informacji o ich szczegółach są ograniczone),
- ocena kosztu terapii jednostkowej,
- przedstawienie aktywności biznesowej i aktywności w zakresie prac badawczo-rozwojowych (ang. research and development, R&D) wnioskodawcy w Polsce oraz państwach UE i EFTA,
- przedstawienie (możliwych do wykazania) kosztów R&D oraz kosztów produkcji,
- planowane koszty marketingu w przypadku uzyskania refundacji,
- propozycje instrumentu dzielenia ryzyka.

*W chorobach
rzadkich wymagana
jest pełna analiza
efektywności
kosztowej terapii,
choć z góry
wiadomo, iż jej
wykazanie jest
niemożliwe*

Propozycja wprowadzenia w chorobach ultrarzadkich uzasadnienia ceny w miejsce analizy ekonomicznej pojawiła się również w 2016 roku w jednej z wersji nowelizacji ustawy refundacyjnej [61; 62], niemniej finalnie nie zafunkcjonowała ona jako obowiązująca regulacja.

Niestety **w obecnie funkcjonującym systemie i praktyce jego działania od terapii stosowanych w chorobach rzadkich wciąż wymaga się spełnienia kryteriów efektywności kosztowej oraz przedstawienia pełnej analizy efektywności kosztowej terapii**. Oczywiście brak możliwości spełnienia przez produkt leczniczy ustawowych kryteriów efektywności kosztowej skutkuje wprost negatywną oceną AOTMiT i może mieć negatywny wpływ na decyzję o objęciu terapii refundacją.

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Z punktu widzenia całego systemu ochrony zdrowia niezwykle istotne jest, aby ze środków publicznych finansować świadczenia skuteczne, jak i charakteryzujące się wysoką efektywnością kosztową. Nie może to jednak oznaczać pozbawienia pacjentów z chorobami rzadkimi dostępu do efektywnych terapii.

Dołączenie do procesu rozpatrywania wniosku o refundację terapii w chorobie rzadkiej uzasadnienia ceny, w miejsce pełnej porównawczej analizy ekonomicznej, jest gwarantem kompleksowej oceny i równoważenia interesów:

- **pacjenta:** otrzymuje szansę na dostęp do terapii, która przy aktualnie obowiązujących zasadach nie będzie spełniać kryteriów efektywności kosztowej,
- **przedsiębiorcy:** ma możliwość wykazania wartości terapii oraz rzeczywistych kosztów związanych z jej stworzeniem i produkcją, a tym samym akceptacji wyższej ceny produktu leczniczego objętego refundacją,
- **płatnika publicznego:** który w oparciu o analizę wyników świadomie podejmuje decyzję o finansowaniu wartościowej terapii (value for money).

Implementacja rekomendacji pozwoli na zwiększenie liczby dostępnych terapii dla pacjentów z chorobami rzadkimi, co będzie efektem:

- większej liczby procesów refundacyjnych zakończonych pozytywnym rozstrzygnięciem (wobec przedstawienia dowodów o efektywności terapii i kosztach jej stworzenia i produkcji przedstawionych w uzasadnieniu ceny),
- zmiany postrzegania kosztów terapii w chorobach rzadkich przez decydentów, co będzie wynikiem przedstawienia w uzasadnieniu ceny poszczególnych elementów bezpośrednio wpływających na cenę terapii,

a także na merytoryczną i racjonalną dyskusję nad ustaleniem urzędowej ceny zbytu, wobec świadomości obu stron procesu co do wartości terapii i elementów wpływających na cenę produktu leczniczego.

Rekomendacja dodatkowa nr 4: Umożliwienie rozpoczęcia procesu obejmowania terapii refundacją na wniosek Ministra Zdrowia/konsultanta krajowego z danej dziedziny medycznej

Aktualnie występujący problem

W obecnym porządku prawnym możliwość złożenia wniosku refundacyjnego dla technologii stosowanych w chorobach rzadkich, podobnie jak i w przypadku pozostałych terapii, jest ograniczona do wąskiego kręgu podmiotów: **podmiotu odpowiedzialnego, jego przedstawiciela lub podmiotu uprawnionego do importu równoległego**. Koszty jakie są związane z wnioskowaniem o objęcie refundacją i przygotowaniem odpowiedniej dokumentacji, jak również niepewność wydania pozytywnego rozstrzygnięcia sprawia, że składanie wniosku jest bardzo często uznawane za problematyczne. Okoliczność ta jest jednym z powodów, które doprowadziły do sytuacji, gdzie Polska i polscy pacjenci plasowani są na końcu zestawień krajów pod względem dostępu do innowacyjnych terapii (największe opóźnienia w udostępnianiu terapii pacjentom).

Proponowana zmiana w zakresie podmiotów uprawnionych do składania wniosków refundacyjnych może przyczynić się zwiększenia liczby wniosków o objęcie refundacją terapii w chorobach rzadkich. Zakres przedmiotowej zmiany polegałby na umożliwieniu samego zainicjowania procesu przez podmioty takie jak Minister Zdrowia, konsultant krajowy czy towarzystwo naukowe.

W aktualnym systemie inicjacja procesu obejmowania terapii refundacją jest w gestii przedsiębiorców

Zapoczątkowanie takiego procesu powinno być poprzedzone zasięgnięciem opinii ciał doradczych takich jak np. Rada Przejrzystości, które zawierałyby ocenę zasadności objęcia refundacją nowej terapii w chorobach rzadkich.

W związku z faktem, że inicjacja postępowania odbywałaby się przez podmioty inne niż wskazane obecnie w ustawie o refundacji, zasadnym wydaje się obniżenie lub całkowity brak ponoszenia kosztów związanych ze złożeniem wniosku (np.: opłata za wniosek).

Co istotne wraz z wypracowaniem proponowanego trybu konieczne jest również **uzgodnienie z regulatorem mechanizmu, który będzie brał pod uwagę zaangażowanie wnioskodawcy**. W tym miejscu trudno jednoznacznie ocenić, czy miałyby to się wiązać z koniecznością złożenia dodatkowych analiz HTA, czy wystarczające byłoby stanowisko Rady Przejrzystości. Natomiast na pewno nieodzownym elementem tego procesu powinien być udział podmiotu odpowiedzialnego lub jego przedstawiciela w procesie oceny terapii (nie wszystkie dane są dostępne w domenie publicznej), jak również w procesie negocjowania ceny oraz warunków finansowania danego produktu. Do rozwiązania w takich przypadkach pozostaje również kwestia kosztów związanych z przygotowaniem dokumentacji refundacyjnej (załączniki do wniosku), jak również obowiązek składania deklaracji o zapewnieniu dostępności produktu leczniczego na rynku.

Niezależnie od podmiotu inicjującego wniosek o refundację podmiot odpowiedzialny dla terapii powinien uczestniczyć w postępowaniu

Spodziewane efekty wprowadzenia rekomendacji

Wprowadzenie powyższej rekomendacji w życie może istotnie poprawić szybkość wprowadzania innowacyjnych terapii stosowanych w chorobach rzadkich na rynek polski oraz wpłynąć na zwiększenie ilości dostępnych terapii. Pozwoli to tym samym na odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby zdrowotne pacjentów.

Ponadto uprzednia konsultacja z ciałami doradczymi w zakresie zasadności objęcia refundacją technologii stosowanej w chorobach rzadkich, pozwoliłaby na zminimalizowanie ryzyka negatywnego rozstrzygnięcia postępowania, a tym samym zminimalizowane zostałyby ryzyka utraty poczynionych nakładów finansowych i czasowych poniesionych zarówno przez firmy farmaceutyczne, jak również przez organy państwowe zaangażowane w postępowanie refundacyjne.

Bibliografia

1. Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi. Warszawa 2009.
https://instytucja.pan.pl/images/stories/pliki/wydzialy/wydzial_vi/2011/Stanowisko_nr_1.pdf / dostęp 22.01.2020 r.
2. IQVIA. EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey. [Online] 03 2019.
<https://www.efpia.eu/media/412747/efpia-patient-wait-indicator-study-2018-results-030419.pdf>.
3. <http://www.euoplanproject.eu/NationalPlans?idMap=1> [Online].
4. Trevor Richter Sandra Nestler-Parr, Robert Babela, Zeba M.Khan, Theresa Tesoro, Elizabeth Molsen, Dyfrig A.Hughes. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. [Online] 09 2015. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301515019798>.
5. Libura M Władusiuk M, Małowicka M, i in. Choroby rzadkie w Polsce. Stan obecny i perspektywy. Warszawa 2016.
6. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products December 16 199. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF> / dostęp 27.01.2020 r.
7. ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylene . *dyrektywy 2001/20/WE* . <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=pl> / dostęp 28.01.2020.
8. Zalecenie Rady z dnia 8 czerwca 2009 r.w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób 2009/C 151/02. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/%20PL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009H0703%2802%29&from=PL> /dostęp 27.01.2020 r.
9. Rzadkie choroby są częste i ważne . [Online] http://rzadkiechoroby.pl/wp-content/uploads/2019/06/broszura_choroby.pdf.
10. Projekt uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich z dnia 7.06.2019 r. *Załącznik 1 - Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich* .
11. Eurordis.org. What is a rare disease? [Online]
https://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_RD.pdf.
12. *Orpha. Klasyfikacja chorób*. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?Ing=PL> [Online].
13. Medycyna stratyfikowana i spersonalizowana. [Online]
<https://www.eupati.eu/pl/medycyna-spersonalizowana/medycyna-stratyfikowana-i-spersonalizowana/>.

14. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
15. Medycyna Praktyczna. Leczenie choroby Parkinsona - Polska w ogniu Europy. [Online] 30 01 2015. <https://www.mp.pl/neurologia/aktualnosci/114667,leczenie-choroby-parkinsona-polska-w-ogonie-europy,1>.
16. de Vruet R Baekelandt ERF, de Haan JMH. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation". Background Paper 6.19 Rare Diseases. Update.
17. Ministerstwo Zdrowia. Zespół ds. Chorób Rzadkich Przewodniczący Jacek St. Graliński. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – mapa drogowa. 2012. [Online] http://rzadkiechoroby.pl/wp-content/uploads/2019/02/Narodowy_Plan-RD.pdf .
18. Kuczyńska Ewa. Badania genetyczne w diagnostyce chorób rzadkich: skuteczne ale wciąż zbyt trudno dostępne. [Online] 03 2019. <https://pulsmedycyny.pl/badania-genetyczne-w-diagnostyce-chorob-rzadkich-skuteczne-ale-wciaz-zbyt-trudno-dostepne-wideo-955239>.
19. Organization World Health. *ICD-11. Implementation or Transition Guide. 2019.* https://icd.who.int/docs/ICD-11%20Implementation%20or%20Transition%20Guide_v105.pdf.
20. Zimmermann A Zimmermann R. *Sieroce produkty lecznicze. Prawo w Farmacji 2009; 65: 15-18.*
21. EMA. Orphan Medicines Figures. [Online] 04 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019_en.pdf.
22. —. Orphan medicines in th EU. [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf.
23. *How to develop and implement a national drug policy. Second edition, World Health Organization, Genewa 2016.* [Online] <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2283e/s2283e.pdf> .
24. *IMS Institute for Healthcare Informatics. Global Medicines Use in 2020, Outlook and Implications. 2015.* [Online] <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020> .
25. *Zalecenie Rady z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).*
26. *Projekt uchwały Rady Ministrów ws. przyjęcia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich,* dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-ws-przyjecia-narodowego-planu-dla-chorob-rzadkich>.
27. <https://legislacja.gov.pl/projekt/12290204>.
28. *Por. Stanowisko Konfederacja Lewiatan z dnia 24 października 2016 r. (znak: KL/436/217/2117/DB/2016), .* http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/stanowiska/prawo-branzowe/przemysl-spozywczy/1/zmiana_ustawy_o_refundacji_lekow_srodkow_spozywczych_specjalnego_przeznaczenia_zywniowego_oraz_wyrobow_medycznych_oraz_niektorych_innych_ustaw.

29. Por. Nowelizacja ustawy refundacyjnej poprawi dostęp do terapii dla chorych na rzadkie i ultraradkie choroby. Przepisy mają wejść w życie w I połowie 2017 roku, <https://biznes.newseria.pl/news/nowelizacja-ustawy,p258528023>.
30. Por. Ministerstwo Zdrowia pracuje nad zmianami w refundacji chorób rzadkich, <https://www.medexpress.pl/ministerstwo-zdrowia-pracuje-nad-zmianami-w-refundacji-chorob-rzadkich/64895>.
31. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. Orphanet Report Series, Orphan Drugs collection, January 2020, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
32. 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.
33. Orphanet. Orphanet Report Series, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. [Online] http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
34. DGL. Komunikaty. [Online] <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>.
35. Sławomir Zagórski. Rzadka choroba Fabry'ego wreszcie dostrzeżona przez urzędników. Zwycięstwo po 15 latach starań. [Online] 08 2019. <https://oko.press/rzadka-choroba-fabryego-wreszcie-dostrzezona-przez-urzednikow-zwyciestwo-po-15-latach-staran/>.
36. Abbas A, Vella J, Azzopardi L, Serracino-Inglott A. Orphan drug policies in different countries. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research* 2019. brak miejsca : https://www.researchgate.net/publication/333423109_Orphan_drug_policies_in_different_countries.
37. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: What (else) matters? *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9 139.
38. Plan belge pour les Maladies Rares. 2013. [http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Belgian%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%20%202013%20-%20french%20\(fr\).pdf](http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Belgian%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%20%202013%20-%20french%20(fr).pdf).
39. Zdrowia. Uczelnia Łazarskiego. Instytut Zarządzania w Ochronie. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. 2016.
40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062647/table/T1/?report=objectonly>.
41. NATIONAL PLAN FOR RARE DISEASES 2009 – 2013. http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_BULGARIA_NPRD.pdf.
42. NATIONAL ACTION PLAN FOR RARE DISEASES 2012-2014. http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_CZECHREP_2012-2014_national_czech_en.pdf.
43. National strategi for sjældne sygdomme 2014. [http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Danish%20National%20Strategy%20for%20Rare%20Diseases%20-%20danish%20\(dk\).pdf](http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Danish%20National%20Strategy%20for%20Rare%20Diseases%20-%20danish%20(dk).pdf).

44. Young KE, Soussi I, Hemels M, Toumi M. *A comparative study of orphan drug prices in Europe.* *J Mark Access Health Policy.* 2017 Mar 29;5(1):1297886.
45. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, Turcu-Stiolica A, Kooiker C, Piniashko O, Konstandyan N, Zalis'ka O, Sykut-Cegielska J. *A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries.* *Front Public Health.* 2019; 7: 416.
46. *French National Plan for Rare Diseases 2005 – 2008.* .
http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_FR2_French_National_Plan.pdf.
47. *Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τις Σπάνιες Παθήσεις 2008 - 2012.*
http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_GREECE_SPANIES_PATHISEIS_TELIKO_LOW.pdf.
48. *Orphan Drugs and Rare Diseases, David C Pryde, Michael J Palmer.*
49. *National Plan of Action for People With rare Diseases.*
http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_GERMAN_2013_en.pdf .
50. *NATIONAL PLAN FOR RARE DISEASES healthcare policy strategy for rare diseases until 2020.* .
http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_Hungary_en.pdf.
51. Ministers Presidency of the Council of. *PERMANENT CONFERENCE FOR RELATIONS BETWEEN THE STATE, THE REGIONS AND THE AUTONOMOUS PROVINCES OF TRENTO AND BOLZANO.*
[http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/Italian%20National%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%202013-2016%20-%20eng%20\(en\)%20%20\[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN\].pdf](http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/Italian%20National%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%202013-2016%20-%20eng%20(en)%20%20[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN].pdf).
52. *Plāns reto slimību jomā 2013.-2015.gadam.*
http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_LATVIA_2013-2015_lv.pdf.
53. POLICY. MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL. *Rare Diseases Strategy of the Spanish National Health System.* .
[http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_SPAIN_2009_english\(en\).pdf](http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_SPAIN_2009_english(en).pdf).
54.
https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s134000/134230/img/CEOR_134230_T002.jpg.
55. *National Plan for Rare Diseases.*
[http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/Dutch%20National%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%20-%20eng%20\(en\)%20%20\[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN\].pdf](http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/Dutch%20National%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%20-%20eng%20(en)%20%20[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN].pdf).
56. *2012 REPORT ON THE STATE OF THE ART OF RARE DISEASE ACTIVITIES IN EUROPE OF THE EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES.*
http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1513.

57. ROMANIAN NATIONAL PLAN FOR RARE DISEASES 2010- 2014.

http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_ROMANIA2_ROPlan_en.pdf.

58. *National Strategy for the Development of Health Care for Patients with Rare Diseases for the Years 2012-2013.*

http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_SL_nationalStrategySlovakiaEng.pdf.

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

60. Onkologii. Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. *Stanowisko w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności.* .

[http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/\\$file/131_20140909.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/$file/131_20140909.pdf).

61. <http://prawofarmaceutyczne.info/duza-nowelizacja-ustawy-refundacyjnej> .

62. <http://swiatlekarza.pl/tych-zmianach-zyskaja-pacjenci/> .

63. J. Żółkowska. *Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci fenyloketonurii.* STANDARDY MEDYCZNE/PEDIATRIA; 2014(11): 555-564.

Grafiki: freepik