

Rola oceny technologii medycznych w refundacji leków w Polsce

Anna Zawada, Łukasz Andrzejczyk

Agencja Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa

■ Abstract

The role of health technology assessment in pharmaceuticals reimbursement in Poland

The methodology of health technology assessment has been introduced into Polish health care system officially in 2005, and practically in 2006. It is provided by the Agency for Health Technology Assessment (AOTM, AHTAPol), the institution which role is advisory for the Minister of Health. AOTM collects evidence, performs analysis and independently delivers recommendations on financing health care benefits of public funds. The main part of AOTM tasks concerns drug technologies. We describe Agency's procedures fulfilling the processes of the assessment of drug technologies, their background according to actual legislation as well as methodology. We explain the directions and the strength of potential impact of AOTM recommendations on the final administrative decision on financing the drug of public funds.

Key words: evidence-based practice, health care reform, health policy, health technology assessment, public health administration

Słowa kluczowe: administracja publiczna, ocena technologii medycznych, polityka zdrowotna, reforma opieki zdrowotnej, praktyka oparta na dowodach

■ Wprowadzenie

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) została powołana w 2005 r. na mocy zarządzenia Ministra Zdrowia [1], a praktycznie rozpoczęła działalność w 2006 r. W styczniu 2007 r. została powołana Rada Konsultacyjna (od lutego 2012 zastąpiona Radą Przejrzystości¹), która 23 sierpnia 2007 r. wydała pierwszą rekomendację. Od 2009 r. AOTM jest jednostką publiczną działającą na mocy art. 31m znowelizowanej ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [2]; rozdział 1b ustawy (art. 31m do 31x) opisuje szczegółowo sposób działania i finansowania AOTM. Podobnie jak w przypadku innych instytucji europejskich zajmujących się oceną technologii medycznych AOTM jest niezależną jednostką organizacyjną gromadzącą dane, wykonującą analizy i wydającą niezależne rekomendacje w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, a także świadczeń zdrowotnych; zgromadzone dane analityczne i rekomendacje AOTM dostarczają ministrowi zdrowia przesłanek do podejmowania decyzji refundacyjnych.

Istotną część zadań AOTM stanowią oceny leków; dotyczy ich systematycznie co najmniej 90% wydanych rekomendacji/stanowisk² i opinii³. Technologie lekowe były oceniane – w zależności od aktualnych regulacji prawnych – pojedynczo lub grupowo (np. leki włączane do wspólnego programu terapeutycznego), na wniosek ministra zdrowia albo na wniosek podmiotu zewnętrznego, jak konsultant krajowy czy Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), przekazany za pośrednictwem Ministra Zdrowia lub podmiotu odpowiedzialnego dla danego leku.

■ Aktualne zadania AOTM odnoszące się do refundacji leków

Od stycznia 2012 r. ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) oraz wyrobów medycznych [3] istotnie zmieniła zadania AOTM (a także powołała Radę Przejrzystości i wyznaczyła jej zadania) poprzez wprowadzenie nowych przepisów albo zmianę zapisów ustawy o świadczeniach. Przedmiotem zmian były m.in.:

- sposób inicjowania procesu, w którego ramach wykonywana jest ocena technologii lekowej, wyrobu

medycznego i śsspz w AOTM, prowadzącego do wydania decyzji administracyjnej o refundacji – poprzednio najczęściej inicjatorem był Minister Zdrowia, obecnie odbywa się to na wniosek podmiotu odpowiedzialnego; zmienił się także czas inicjowanej w ten sposób oceny – AOTM ma na to obligatoryjnie 60 dni (poprzednio czas był wyznaczany przez Ministra Zdrowia);

- dodanie innych zadań wykonywanych w związku z wnioskiem podmiotu odpowiedzialnego – ocena analiz dołączonych do wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, w przypadku gdy lek nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
- dodanie nowych zadań wykonywanych na zlecenie ministra zdrowia – np. ocena zasadności wydawania zgód na refundację leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanych na indywidualne zamówienie w trybie tzw. importu docelowego (zgodnie z art. 4 ustawy prawo farmaceutyczne [4]); Minister Zdrowia ma tu 30 dni na rozpatrzenie wniosku o refundację; czas wydawania rekomendacji AOTM nie jest ustawowo ustalony;
- na dodatek ustawa o refundacji wprowadziła zadania dla Rady, zwanej od chwili powołania w miejsce Rady Konsultacyjnej w lutym 2012 r. Radą Przejrzystości, niemające odzwierciedlenia w zadaniach AOTM, takie jak opiniowanie kwestii związanych z grupami limitowymi (art. 15), z uchylaniem decyzji administracyjnej o objęciu refundacją (art. 33), a zwłaszcza opiniowanie zasadności refundowania leków „w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego” (art. 40; ustawowy czas wydania opinii – 14 dni). Ustawa o refundacji nie precyzuje, skąd Rada ma wziąć dane do wydawania takich opinii (skoro przygotowania tych danych nie zapisano wśród zadań Agencji). W tej sytuacji analitycy AOTM, na podstawie decyzji Prezesa, przygotowują Radzie materiały analityczne, gdy Rada wyrazi taką potrzebę.

W zakresie ocen leków AOTM nadal wydaje (jak przed wejściem w życie ustawy o refundacji) na wniosek Ministra Zdrowia rekomendacje ws. zasadności usunięcia świadczenia z zakresu świadczeń gwarantowanych, co obecnie dotyczy głównie leków stosowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej (ustawa o refundacji przewiduje utrzymanie tego świadczenia tylko do końca 2013 r.; w chwili przygotowywania artykułu trwają prace nad nowelizacją ustawy dotyczące m.in. wydłużenia tego terminu).

Należy podkreślić, że wymienione wyżej nowe dodatkowe zadania oraz ustawowe ograniczenie czasu ich wykonywania stanowią duże wyzwanie dla AOTM, która – zgodnie z decyzją Ministra Finansów – pracuje od 2011 r. w niezmiennym składzie, jeśli chodzi o liczbę etatów; nie zmienia się również dotacja podmiotowa stanowiąca podstawę budżetu osobowego AOTM. W tej sytuacji wykorzystywanym rozwiązaniem jest niejednokrotnie stosowanie metodologii raportów skróconych⁴, np. ograniczonych do oceny efektywności klinicznej lub

opierających się przede wszystkim na (poprawnych metodologicznie) dowodach wtórnych – tam gdzie takie postępowanie może być zastosowane w zgodzie z zasadami oceny technologii medycznych.

Jak powstaje stanowisko/rekomendacja

Zgodnie z podstawową zasadą oceny technologii medycznych faza oceny analitycznej – zwana po angielsku *assessment* – przebiega według reguł ściśle określonej metodologii: polega na obiektywnym zestawieniu wszystkich dostępnych danych, bez subiektywnej ich oceny. Służą temu zasady wykonywania przeglądu systematycznego (opisane np. w podręczniku Cochrane Collaboration [5]), w tym dokładne dokumentowanie sposobu wyboru źródeł danych [6] i samych danych do analizy, umożliwiające odtworzenie tego procesu, oraz ocena ich wiarygodności (np. [7]) i potencjalnego błędu systematycznego (ang. *bias*, np. [5]).

W Tabeli I przedstawiono zakres analiz (raportu) HTA na podstawie Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [8].

Zakres prac analitycznych w przygotowaniu materiałów dla Rady/Prezesa w celu wydania stanowiska/rekomendacji (a docelowo – dla Ministra Zdrowia, w celu wydania decyzji o objęciu refundacją/odmowie objęcia refundacją) zależy od ścieżki ustawowej, czyli trybu pracy nad danym zadaniem. Podstawowe ścieżki ustawowe pracy AOTM dotyczące oceny leków to (zgodnie z art. 31n ustawy o świadczeniach):

- wydawanie rekomendacji ws. kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (proces opisany w art. 31b i 31c ustawy o świadczeniach; od 2012 r. nie dotyczy leków);
- wydawanie rekomendacji ws. zmiany sposobu finansowania lub usuwania świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych (proces opisany w art. 31e–31h ustawy o świadczeniach; zgodnie z tą ścieżką – w myśl zapisów art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji – odbywa się też ocena zasadności wydawania przez Ministra Zdrowia zgód na refundację leków niezarejestrowanych w Polsce);
- opracowywanie analiz weryfikacyjnych, o których mowa w art. 35 ustawy o refundacji (oraz wydawanie na ich podstawie stanowisk/rekomendacji).

W procesie kwalifikacji do koszyka świadczeń refundowanych polskie prawodawstwo nie narzuca konieczności wykonywania analiz HTA (choć wydaje się, że z punktu widzenia kompletności procesu decydent powinien dysponować i tu informacją analityczną). W procesie zmiany lub usuwania z koszyka świadczeń gwarantowanych analizy są ustawowo niezbędne; po wydaniu stanowiska/rekomendacji są one publikowane w BIP AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/bip/>) wraz z rozstrzygnięciem. W trzeciej z wymienionych wyżej ścieżek oceny analiza weryfikacyjna publikowana jest w BIP na co najmniej 7 dni przed wydaniem stanowiska/rekomendacji (wraz z analizami wnioskodawcy), co daje możliwość skomentowania jej treści przez podmioty zewnętrzne (zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy o refundacji).

Definicje			
<p>Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> – HTA) to interdyscyplinarna dziedzina wiedzy, służąca podejmowaniu opartych na dowodach naukowych decyzji w zakresie polityki zdrowotnej i praktyki klinicznej. Dyscyplina ta łączy wiedzę z zakresu m.in.: medycyny, epidemiologii, biostatystyki, ekonomii, prawa i etyki. HTA dostarcza naukowych podstaw podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących stosowania i finansowania świadczeń zdrowotnych.</p> <p>Dokument zawierający wyniki oceny nazywany jest zwyczajowo raportem HTA. Pełna ocena technologii medycznej składa się z analiz: (1) klinicznej, (2) ekonomicznej, (3) wpływu na system ochrony zdrowia.</p>			
Część składowa raportu HTA	Zawartość/rola	Zawarta w pełnym raporcie HTA?	Zawarta w skróconym/ /szybkim raporcie HTA?
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna dotyczy wyników zdrowotnych stosowania ocenianego leku. Informuje o jego skuteczności i bezpieczeństwie w określonej grupie chorych (populacji). Skuteczność leku jest oceniana zawsze w porównaniu z innymi lekami możliwymi do zastosowania u tych samych chorych (a w szczególnych przypadkach, gdy lek jest terapią unikatową, z placebo), czyli tzw. komparatorami. Analiza ta pozwala ocenić, czy skuteczność leku uzyskana u konkretnego chorego jest wynikiem jego rzeczywistego działania terapeutycznego, czy przypadku; pozwala też wskazać grupę chorych, u których lek jest najskuteczniejszy.	TAK	TAK
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianego leku z odpowiednim komparatorem pod względem stosunku kosztów do konsekwencji zdrowotnych. Jej wynik wskazuje koszt, jaki trzeba zapłacić za uzyskanie jednostki efektu zdrowotnego, np. wydłużenia życia o jeden rok. Taka miara pozwala porównywać różne leki i wybierać spośród nich te, które przynoszą największe efekty zdrowotne akceptowalnym kosztem.	TAK	NIE
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Jest to przede wszystkim analiza wpływu decyzji o finansowaniu ocenianego leku na budżet płatnika (w Polsce: Narodowego Funduszu Zdrowia albo NFZ i chorego łącznie); porównuje stan przed wprowadzeniem finansowania leku i po nim. Według Wytycznych HTA powinna też zawierać ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.	TAK	TAK/NIE ⁵

Tabela I. Zakres analiz (raportu) HTA⁶.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1 (Warszawa, kwiecień 2009, <http://www.aotom.gov.pl/index.php?id=765>; dostęp: 19.03.2013) oraz metodologii EUnet HTA.

Wymóg poddawania analizy weryfikacyjnej konsultacjom społecznym zderza się w praktyce z koniecznością ochrony tajemnicy przedsiębiorcy (ustawy o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji, o ochronie konkurencji i konsumentów, o swobodzie działalności gospodarczej), co gwarantuje podmiotowi odpowiedzialnemu możliwość wnioskowania o ukrycie części danych w analizach, uznawanych przez niego za dane poufne. Choć zakres ukrywanych informacji budzi czasami wątpliwości AOTM (np. informacje dotyczące wyboru komparatorów czy ogólnie dostępnych publikacji z badań klinicznych), jedyną możliwością prawną przeciwdziałania rozległym zaczernieniom jest w ocenie prawnej AOTM żądanie wskazania podstawy prawnej ukrycia, co jest mechanizmem stosunkowo słabym. W wielu krajach europejskich zmierza się raczej w stronę wskazania, że analizy HTA powinny być oparte wyłącznie na danych ogólnie dostępnych, co umożliwi publikowanie ich w całości bez utajniania części zawartości. Polski prawodawca poszedł w kierunku wymogu zawarcia w analizach danych niejawnych, takich jak proponowane mechanizmy podziału ryzyka, co pociąga za sobą problemy z ujawnianiem treści analiz. W tej sytuacji komentarze do udostępnianych

na stronie www AOTM analiz weryfikacyjnych składają przede wszystkim wnioskodawcy znający szczegóły dostarczonych przez siebie analiz HTA; komentarze od innych zainteresowanych podmiotów (lekarzy, pacjentów) zdarzają się sporadycznie. Jest to zdecydowanie dziedzina wymagająca dalszych działań w celu poprawy przejrzystości procesu.

W dalszej części opiszemy bardziej szczegółowo tryb art. 35 ustawy o refundacji (zadanie AOTM zgodne ze ścieżką ustawową art. 31n pkt 1c) jako nakładający największe wymagania w zakresie oceny HTA.

Ocena analityczna prowadząca do opracowania analizy weryfikacyjnej rozpoczyna się od sprawdzenia, czy przedłożone przez wnioskodawcę (podmiot odpowiedzialny dla leku) analizy spełniają minimalne wymagania zapisane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia [9]. Rozporządzenie to formułuje zasady odpowiadające międzynarodowo uznanej metodologii oceny technologii medycznych dostosowane do wymogów polskiego prawodawstwa (ustawa o świadczeniach, ustawa o refundacji). Jest więc do pewnego stopnia przełożeniem na język prawa Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTM [8] – ze wszystkimi tego zaletami i wadami. Jako

zaletę można tu postrzegać mocne prawne umocowanie zasad HTA, jako wadę – nieuniknioną w przypadku aktów prawnych sztywność wymagań, które w metodologii oceny technologii medycznych z natury rzeczy postrzegane są bardziej realistycznie: jako wzorzec, którego wypełnienie zależy jednak m.in. od dostępności danych.

W przypadku stwierdzenia odstępstw od wymogów minimalnych Minister Zdrowia (na podstawie zestawienia sporządzonego w AOTM) wnioskuję o stosowne uzupełnienie analiz, na co wnioskodawca ma zwykle 14 dni (termin umowny). Czas oczekiwania przez Ministra Zdrowia (ale nie przez AOTM) na uzupełnienie jest okresem zawieszenia prac nad oceną analiz i dolicza się do ustawowego 60-dniowego czasu oceny.

W procesie oceny analitycznej weryfikowane są strategie wyszukiwania, poprawność doboru komparatorów, aktualność włączonych dowodów pochodzących z badań klinicznych, ocena wiarygodności dowodów, poprawność syntezy wyników, w tym wyliczeń i zestawień jakościowych, aktualność przyjętych w wyliczeniach kosztów i innych założeń, adekwatność modelu użytego w analizie ekonomicznej. Przy użyciu kalkulatorów dołączonych do analiz oraz narzędzi własnych weryfikowana jest poprawność oszacowań wyników. Ponadto wykonywane jest zestawienie wytycznych klinicznych (najchętniej wykonanych na podstawie zasad przeglądu systematycznego) oraz rekomendacji refundacyjnych wydanych przez zagraniczne agencje HTA oraz analiza warunków refundacji w innych krajach. Dodatkowo w proces oceny włączani są eksperci medyczni, a gdzie to możliwe, też przedstawiciele organizacji pacjentów, którzy są proszeni o przedstawienie swoich opinii.

Należy mieć na uwadze, że ocena jest prowadzona w celu dostarczenia Ministrowi Zdrowia informacji niezbędnych do podejmowanych decyzji refundacyjnych. Z tego powodu – zgodnie z obowiązującym prawodawstwem – istotną kwestią jest dobór komparatorów, którymi muszą być przede wszystkim technologie aktualnie refundowane. Jest to istotne ograniczenie w przypadkach, gdy w randomizowanych badaniach klinicznych oceniana technologia była bezpośrednio porównywana z technologiami w Polsce nier refundowanymi. W tych sytuacjach należy wykonać porównania pośrednie z technologiami refundowanymi. Są to też sytuacje, gdy wnioskodawca nie może proponować ceny leku dowolnie, ale musi spełnić wymagania opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji: „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku (...) nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Wymóg ten, zrozumiały z punktu widzenia instytucji wypełniającej zobowiązania budżetowe, jest szczególnie kłopotliwy, gdy proponuje się refundowanie leku w ramach programu lekowego, w którym populacja musi być określona inaczej niż populacja badań klinicznych stanowiących źródło danych o efektywności leku.

Jednym z elementów oceny jest wskazanie ceny progowej (art. 35 ust. 5 pkt 4 ustawy o refundacji). Wiąże się to z zastosowanym w polskim prawodawstwie rozwiąza-

niem wskazującym *explicite* akceptowalny próg efektywności kosztowej w wysokości 3 x PKB *per capita* (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji). Cena progowa to maksymalna cena, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w metodologii HTA: inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności – ICUR [*Incremental Cost-Utility Ratio*] – liczony jako iloraz różnicy w kosztach przez różnicę w QALY⁷ dla porównywanych technologii) nie przekracza powyższego progu. Gdy brak danych do wyliczenia ICUR, można się posłużyć nieco innym wskaźnikiem: inkrementalnym współczynnikiem kosztów efektywności, gdzie efekt oceniany jest w kategorii zyskanych lat życia (LYG⁸) – ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Pytanie, co robić w przypadku braku danych dotyczących jakości życia (co uniemożliwia wyliczenie QALY) dla technologii, które nie mają wpływu na długość życia: czy rzeczywiście lepsze jest w takim wypadku wątpliwe szacowanie jakości życia przy braku wiarygodnych danych, czy lepiej byłoby się jednak posłużyć wskaźnikiem ICER wyliczonym dla innego efektu końcowego, dla którego wiarygodne dane są dostępne?

■ Od czego zależy stanowisko/rekomendacja pozytywna/negatywna

Kolejnym krokiem procesu jest ocena wartościująca zwana po angielsku *appraisal*. Podstawą metodologii HTA jest rozdzielenie faz *assessment* i *appraisal* i przydzielenie tych zadań różnym ciałom. Ocena wartościująca nie może polegać wyłącznie na automatycznym dzieleniu ocenianych technologii na efektywne kosztowo (przy określonym progu dla ICER/ICUR) – a więc kwalifikujące się do refundacji, i nieefektywne – a więc niepodlegające refundacji, przesłanki decyzji o udostępnianiu leków chorym są bowiem dużo bardziej skomplikowane, a też metody HTA nieidealne, np. wątpliwe w przypadku oceny leków sierocych czy terapii stosowanych u chorych w schyłkowym okresie życia. Dlatego ocena wartościująca musi uwzględniać, oprócz oszacowań liczbowych, też m.in. aspekty organizacyjne, etyczne, społeczne.

W warunkach polskich (zgodnie z rozwiązaniami światowymi) ocena wartościująca powierzona jest Radzie Przejrzystości, wydającej stanowiska, oraz Prezesowi AOTM, który na podstawie danych analitycznych, biorąc pod uwagę stanowisko Rady, wydaje rekomendację⁹.

Zawartość stanowiska Rady dla wniosków refundacyjnych określa art. 31s ust. 20 ustawy o świadczeniach, zawartość rekomendacji Prezesa – art. 35 ust. 6 ustawy o refundacji. W dokumentach tych musi się znaleźć rozstrzygnięcie, czy lek powinien, czy nie powinien być refundowany, odniesienie się do wnioskowanego wskazania, w którym miałyby nastąpić refundacja, sugerowany poziom odpłatności, grupa limitowa, uwagi do projektu programu lekowego i instrumentu podziału ryzyka – jeśli dotyczy. Uzasadnienie rekomendacji (w przypadku stanowiska nie wskazano zawartości uzasadnienia) powinno powoływać się na wnioski z analizy klinicznej, ekonomicznej (w tym na stosunek kosztów do uzyskiwanych

efektów zdrowotnych w porównaniu z lekami refundowanymi) i wpływu na budżet płatnika, wskazać technologie alternatywne stosowane w danym stanie klinicznym, omówić rekomendacje kliniczne i dotyczące refundacji pochodzące z innych krajów; musi też wskazywać cenę progową i odnieść się do ewentualnego braku badań RCT porównujących bezpośrednio oceniany lek z refundowanymi komparatorami (omówiony wcześniej art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Należy przy tym zaznaczyć, że Rada/Prezes mają ograniczoną możliwość wpływania na niektóre elementy stanowiska. I tak, wysokość odpłatności pacjenta (50%, 30%, ryczałt) jest ściśle regulowana przez ustawę, a więc zmniejszenie zaproponowanego poziomu odpłatności pacjenta mogłoby być osiągnięte jedynie nie wprost, poprzez... podwyższenie ceny leku.

Czytelnik zainteresowany brzmieniem stanowisk/rekomendacji i opinii może je odszukać w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP) AOTM, pod adresem <http://www.aotm.gov.pl/bip/>, w zakładkach grupujących zlecenia Ministra Zdrowia dla AOTM z poszczególnych lat. Przykłady zebrano w **Tabeli II**.

W 2011 r. na dorocznym europejskim Kongresie ISPOR w Madrycie M. Niewada i wsp. [10] zaprezentowali analizę przesłanek, jakimi kieruje się Rada, wydając rekomendacje i stanowiska (uwaga: analiza dotyczyła

okresu od sierpnia 2007 do 7 października 2011 r., a więc stanowisk i opinii wydanych przez Radę Konsultacyjną). Przyjęto przy tym założenie, że rekomendacja pozytywna to taka, która popiera finansowanie technologii ze środków publicznych bez ograniczeń, a negatywna – popiera finansowanie jedynie w ograniczonym zakresie albo uważa je za niezasadne. Przesłankami wytypowanymi do analizy – zgodnie z obowiązującym ówczesnie prawodawstwem – były: efektywność kliniczna, wykazany wpływ leku na istotne klinicznie punkty końcowe (zgodnie z zaleceniami Wytycznych [8]), bezpieczeństwo leku, efektywność kosztowa, możliwość finansowania, czyli korzystny wynik analizy wpływu na budżet płatnika (NFZ), inne (formalne). W analizie regresji wykazano, że pozytywna rekomendacja ma silny związek z udowodnioną efektywnością kliniczną produktu. Przesłanki rekomendacji negatywnych były bardziej złożone. Najsilniejszą wydają się wątpliwości co do bezpieczeństwa leku, a następnie kolejno: niekorzystne wyniki analizy kosztowej efektywności (traktowane raczej jakościowo niż ilościowo), niespełnienie wymogów formalnych, nieudowodniona efektywność kliniczna, drugorzędowe z klinicznego punktu widzenia punkty końcowe służące szacowaniu efektywności klinicznej; siła związku poszczególnych przesłanek z rozstrzygnięciem końcowym była przy tym na podobnym poziomie, znacznie niższa

Przedmiot stanowiska/rekomendacji lub opinii	Tryb wydania	Odniesienie do dokumentu na www AOTM
Baraclude, entekawir, 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990619177 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B entekawirem”	Art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji [3]	Stanowisko Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/380-zlc-220-2013/1727-220-2013-srp ; dostęp: 19.03.2013. Rekomendacja Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/380-zlc-220-2013/1737-220-2013-rek ; dostęp: 19.03.2013.
Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie	Art. 31e ustawy o świadczeniach [2]	Stanowisko Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/198-zlc-043-2013/926-043-2013-srp ; dostęp: 19.03.2013. Rekomendacja Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/198-zlc-043-2013/975-043-2013-rek ; dostęp: 19.03.2013.
Fingolimod i natalizumab po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”	Art. 40 ustawy o refundacji [3]	Opinia Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/316-zlc-156-2013/1247-156-2013-orp ; dostęp: 19.03.2013.
Tauredon (<i>sodium aurothiomalate</i>), ampułki a 20 mg/ml, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów	Art. 31e ustawy o świadczeniach [2] w związku z art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji [3]	Stanowisko Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-127-2013/127-2013-srp ; dostęp: 19.03.2013. Rekomendacja Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-127-2013/127-2013-rek ; dostęp: 19.03.2013.
Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na lata 2013–2016 POLKARD	Art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach [2]	Opinia Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/201-zlc-046-2013/986-046-2013-opz ; dostęp: 19.03.2013.

Tabela II. Przykłady stanowisk/rekomendacji i opinii Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM wydawanych na podstawie różnych trybów zlecenia Ministra Zdrowia.

Źródło: Opracowanie własne.

niż w przypadku rozstrzygnięcia pozytywnego. Co ciekawe, zestawiając technologie medyczne, które otrzymały rekomendacje pozytywne i negatywne, pod względem oszacowanego w analizach prognozy efektywności kosztowej [ICUR (QALY)] oraz wielkości wpływu finansowania na budżet płatnika publicznego wykazano podobne mediany w obu typach rekomendacji – statystycznie rekomendacje pozytywne i negatywne nie różniły się pod tym względem! Pouczające byłoby wykonanie podobnej analizy po dwóch już prawie latach działania Rady w nowym składzie (Rada Przejrzystości) i pod nową ustawą (refundacyjną).

■ Stanowiska/rekomendacje AOTM a decyzje refundacyjne

Dalsze losy ocenianych w AOTM leków zależą od sposobu zlecenia.

Wnioski refundacyjne podlegają negocjacjom w Komisji Ekonomicznej w Ministerstwie Zdrowia, a więc ostateczna decyzja refundacyjna zależy od osiągnięcia porozumienia. Czasami istotnym warunkiem decyzji pozytywnej jest możliwość uzgodnienia jednolitego podejścia do sposobu działania programu lekowego z producentami różnych technologii wchodzących w skład programu.

W kwestiach wprowadzania nowego leku do istniejącej grupy limitowej albo utworzenia nowej wypowiedzi się zarówno Rada (oceniając wniosek refundacyjny albo na oddzielne zapytania Ministra Zdrowia), jak i Prezes (w rekomendacjach dla wniosków refundacyjnych), jednak tylko potencjalnie może to mieć wpływ na ostateczne rozstrzygnięcie; zarówno skład grup limitowych, jak i produkt (EAN) wyznaczający podstawę limitu wyznaczany jest przez ministra i czasami rezultat tych decyzji bywa trudny do przewidzenia.

W kwestii refundowania leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami wypowiedzi się jedynie Rada w wydawanej opinii (brak w ustawie wymogu wydania analogicznej opinii Prezesa). Choć opinia ma moc słabszą niż stanowisko/rekomendacja, jednak leki zaopiniowane pozytywnie wchodzi na ogół na listy leków dostępnych w aptece we wskazaniach innych niż zarejestrowane i uwzględniane są przy tym sugestie Rady co do wskazań.

W zakresie finansowania leków dostępnych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wojewódzkie oddziały NFZ mają obowiązek stosowania się do rekomendacji AOTM, zwłaszcza gdy jest ona negatywna. Należy tu podkreślić, że nie wynika to z jakiegokolwiek działania Rady/AOTM, ale z decyzji Prezesa NFZ, podtrzymanej przez Ministra Zdrowia – decydenta w systemie. Z tych powodów stanowiska/rekomendacje wydawane dla zleceń z art. 31e–31h dotyczące usunięcia z programu chemioterapii niestandardowej powinny być formułowane szczególnie ostrożnie.

Stanowiska/rekomendacje odnoszące się negatywnie do zasadności wydawania zgód na refundację leków niezarejestrowanych do obrotu w Polsce stanowią podstawę tworzenia listy „negatywnej” leków (art. 39 ust. 5 ustawy o refundacji), które nie mogą być refundowane w ramach importu docelowego (w odróżnieniu od wydawanych

co 2 miesiące obwieszczeń Ministra Zdrowia formułujących listę „pozytywną” leków, które są refundowane w polskim systemie opieki zdrowotnej). Wydanie w tym zakresie stanowiska/rekomendacji pozytywnej pozwala chorym nabyć lek po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

AOTM nie jest rutynowo informowana o podjętych decyzjach refundacyjnych dotyczących ocenianych technologii medycznych. Z 90 technologii lekowych, dla których Prezes AOTM wydał rekomendację w 2012 r. (rozumianych jako lek/środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w określonym wskazaniu, bez względu na dawkę i opakowanie, z wyłączeniem leków ocenianych we wskazaniach pozarejestacyjnych), 66 oceniono pozytywnie¹⁰ (w tym 7 warunkowo), a 24 negatywnie (zob. BIP AOTM/Zlecenia MZ 2012). Z wykonanej przez autorów analizy informacji odnalezionych na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia wynika, że oczekiwanie na wydanie decyzji administracyjnej ws. objęcia refundacją zajmuje różny czas: od 10 dni do prawie 4 miesięcy (czas liczony od wydania przez AOTM stanowiska/rekomendacji do momentu wejścia decyzji w życie). Na dzień 27 maja 2013 r. nie odnaleziono informacji¹¹ o podjęciu decyzji co do refundacji dla co najmniej 13 spośród pozytywnie ocenionych przez AOTM technologii, pozostałe 53 weszły już do refundacji. Odnaleziono również informację, że refundowane są 4 spośród negatywnie ocenionych technologii.

■ Podsumowanie

Agencja Oceny Technologii Medycznych jest obecnie niezależną instytucją doradczą działającą na potrzeby Ministra Zdrowia, mocno osadzoną prawnie w polskim systemie opieki zdrowotnej, co odpowiada prawodawstwu i rozwiązaniom europejskim. Cieszy się też uznaniem w europejskim środowisku ekspertów oceny technologii medycznych, gdzie postrzegana jest jako instytucja, która szybko dostosowała się do europejskich wymagań jakościowych i organizacyjnych.

AOTM wykonuje swoje zadania zgodnie z obowiązującym prawodawstwem, usiłując pogodzić je z międzynarodową metodologią HTA, co czasami sprawia kłopoty, jak w przypadku konieczności odnoszenia się w rekomendacjach do sztywno wyznaczonego prognozy efektywności kosztowej, formułowania opinii w sytuacjach, gdy prawnie nie przewidziano procesu przygotowania podstawy analitycznej do ich wydawania czy „przejrzystego” publikowania materiałów analitycznych zawierających dane poufne dla przedsiębiorców.

Wydaje się, że zrozumienie roli AOTM w procesie wydawania decyzji refundacyjnych jest niewielkie w społeczeństwie, ale też w środowisku lekarzy. W artykule podsumowano zakres zadań, odpowiedzialności i realnego wpływu analiz HTA na decyzje administracyjne dotyczące kwestii związanych z refundacją leków, podejmowane przez organy do tego powołane.

Przypisy

¹ Rada Konsultacyjna działała w latach 2007–2011; w jej skład wchodziło 10 ekspertów z dziedziny medycyny, którzy obradowali na posiedzeniach, formułując stanowiska/rekomendacje i opinie. Ustawa o refundacji [3] zastąpiła to ciało Radą Przejrzystości, która działa do dziś. W jej skład wchodzi 20 osób, w tym po 2 przedstawiciele: Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków Biobójczych oraz Rzecznika Praw Pacjenta. Na każde posiedzenie jest wybieranych losowo 10 osób (w tym po jednym przedstawicielu instytucjonalnym). Ustawa o refundacji zmieniła też zadania Rady, co opisuje dalsza część tego artykułu.

² Kolejne aktualizacje podstaw prawnych działania AOTM zmieniły sposób zakończenia postępowania w AOTM: oceny kończyły się rekomendacją lub stanowiskiem Rady (Konsultacyjnej/Przejrzystości) albo rekomendacją Prezesa AOTM.

³ W niektórych ścieżkach ustawowych postępowanie w AOTM kończy się wydaniem opinii Rady/Prezesa. Należy zaznaczyć, że w artykule nie odnosimy się do opinii o programach zdrowotnych jednostek samorządu terytorialnego, które stanowią oddzielny zakres działań AOTM.

⁴ W ramach projektu EUnetHTA opracowano metodologię szybkiej (skróconej) oceny efektywności dla leków (Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals) (<http://www.eunethta.eu/outputs/public-consultation-methodological-guidelines-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma>), ograniczającej zakres oceny do 4 dziedzin: opisu problemu zdrowotnego i sposobu stosowania ocenianej technologii, charakterystyki ocenianej technologii, oceny jej bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej. Zob. też Tabela I.

⁵ W raportach skróconych AOTM wykonuje się proste oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), gdy dostępne są odpowiednie dane liczbowe.

⁶ Na podstawie Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>; dostęp: 19.03.2013.

⁷ QALY – *Quality Adjusted Life Years*, lata życia skorygowane jakością, przyjęta w metodologii HTA jednostka efektu klinicznego stosowania technologii medycznych łącząca informację o wydłużeniu życia i o jego jakości; zob. też *Słownik EBM/HTA Stowarzyszenia CEESTHAC*; <http://www.ceestahc.org/slowniczek,L.html>.

⁸ LYG – *Life Years Gained*, zyskane lata życia.

⁹ Nie odnosimy się tu do przypadków, gdy zgodnie z prawodawstwem Rada, a następnie Prezes wydają opinie, które są dla decydenta słabszą niż stanowisko/rekomendacja przesłanka do podejmowania decyzji.

¹⁰ Za pozytywne uznano te stanowiska/rekomendacje, które – gdyby zostały przekształcone w decyzje refundacyjne

– zapewniłyby refundowanie leku/śsspz, choć niekoniecznie zgodne z treścią zlecenia.

¹¹ Nieodnalezienie informacji może oznaczać zarówno podjęcie przez Ministra Zdrowia decyzji o nieprzyjęciu do refundacji, jak i niepodjęcie jakiegokolwiek decyzji w kwestii refundacji danego leku. W przypadku leków finansowanych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej fakt refundacji nie jest upubliczniany. Dyrektor Wojewódzkiego Oddziału NFZ wydaje indywidualną zgodę na refundację leku dla konkretnego pacjenta, zgodną z treścią stanowiska/rekomendacji.

Piśmiennictwo

1. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2005 r. w sprawie utworzenia Agencji Oceny Technologii Medycznych (Dz.Urz. MZ 2005 Nr 13, poz. 56).
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2008 Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).
4. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.).
5. Cochrane Handbook; <http://www.cochrane-handbook.org/>; dostęp: 19.03.2013.
6. Moher D. et al., *Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement*. Quality of Reporting of Meta-analyses. „Lancet” 1999; 354(9193): 1896–1900.
7. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al. *Assessing the quality of reports of randomised controlled trials: is blinding necessary?* „Controlled Clinical Trials” 1996; 17(1): 1–12.
8. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>; dostęp: 19.03.2013.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 Nr 12, poz. 388).
10. Niewada M., Polkowska M., Jakubczyk M., Golicki D., *What determines recommendations issued by Polish Health Technology Agency – AHTAPol? ISPOR 14th Annual European Congress*; http://www.ispor.org/awards/14euro/HT4_PolaHTA_recommendations.pdf; dostęp: 19.03.2013.