



ART. 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI

– ANALIZA PRZYPADKÓW ORAZ

PROPOZYCJA ZMIAN

Kraków / Warszawa, grudzień 2020

Firmy HTA zaangażowane w prace nad projektem:

AESTIMO



 **HealthQuest**

 **HTA**
consulting

htaRegistry

MAHTA 
IGNORANTIA NOCET

 **PRACOWNIA HTA**

Projekt powstał przy wsparciu finansowanym na podstawie grantu, następujących podmiotów:

abbvie

janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

Pfizer

Roche

Takeda

 **MERCK**

Wsparcie finansowe nie ma wpływu na treść niniejszego dokumentu.

UCZESTNICY PROJEKTU:

Michał Jachimowicz,
Michał Jakubczyk,
Marcin Kaczor,
Agnieszka Kalinowska,
Mariusz Kordecki,
Paweł Kawalec,
Joanna Łapa,
Magdalena Mrożek-Gąsiorowska,
Maciej Niewada,
Robert Plisko,
Cezary Prusko,
Przemysław Ryś,
Ewa Warmińska-Friberg*,
Magdalena Władysiuk,
Rafał Wójcik,
Witold Wrona

* - uczestnictwo w projekcie do 28.02.2019

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	7
Wstęp	9
Cel projektu	11
1. Obowiązujące brzmienie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji	12
2. Interpretacja prawna aktualnego brzmienia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji	15
2.1. Wstęp	15
2.2. Przesłanki do zastosowania art. 13 ust 3	16
2.3. Efekt stosowania art. 13 ust. 3	19
2.4. Zasady wykładni	21
2.5. Podsumowanie	22
3. Artykuł 13 Artykuł 13 ust. 3 ustawy o refundacji — komentarz z perspektywy klinicznej	23
3.1. Brak badań RCT dla ocenianej interwencji, gdy ich przeprowadzenie nie jest wymagane lub jest niemożliwe	24
3.2. Brak jest badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem tzw. terapii standardowej	25
3.3. Terapia standardowa jest opcją terapeutyczną o nieudowodnionej skuteczności	27
3.4. Podsumowanie	28
4. Artykuł 13 ust. 3 ustawy o refundacji — komentarz z perspektywy statystycznej i ekonomicznej	29
4.1. Wstęp	29
4.2. Wykazywanie wyższości leku	29
4.2.1. Porównania pośrednie	30
4.2.2. Cały raport czy pojedyncze porównania	31
4.2.3. Istotność statystyczna	32
4.3. Porównywanie kosztu	35
4.3.1. Współczynniki nieinkrementalne	35
4.4. Podsumowanie	40

5. Przykłady podejścia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.....	42
5.1. Analiza przypadków.....	50
5.1.1. Niekonsekwencja w podejściu do konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora	50
5.1.2. Niekonsekwencja w oczekiwanym sposobie wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem	52
5.1.3. Niekonsekwencja w ocenie alternatywnej technologii medycznej refundowanej w ocenianym wskazaniu – w tym podejście do BSC oraz PLC	55
5.1.4. Wykazanie wyższości terapii wnioskowanej nad komparatorem w oparciu o porównanie pośrednie przeprowadzone z wykorzystaniem RCT	59
5.1.5. Horyzont, w którym wyznaczana jest cena wynikająca z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji	60
5.1.6. Metodyka wyznaczenia ceny wynikającej z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji w przypadku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3	62
5.1.7. Niekonsekwencja w podejściu do obowiązywania przepisów w odniesieniu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	64
6. Rekomendacje	65
Słowniczek pojęć.....	68
Aneks.....	69
Bibliografia.....	84

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
AKL	analiza kliniczna leku	
AWA	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT	
BSC	najlepsza terapia wspomagająca	<i>best supportive care</i>
CEAC	krzywe akceptowalności	<i>cost-effectiveness acceptability curves</i>
CER	współczynnik kosztów-efektywności	<i>cost-effectiveness ratio</i>
CI	przedział ufności	<i>confidence interval</i>
CZN	cena zbytu netto	
EBM	medycyna oparta na faktach	<i>evidence-based medicine</i>
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	porównanie bezpośrednie	<i>head-to-head</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności	<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna	<i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i>
NB	korzyść netto	<i>net benefit</i>
OR	iloraz szans	<i>odds ratio</i>
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych	<i>Polish Adult Leukemia Group</i>
PLC	placebo	
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów	
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością	<i>quality-adjusted life year</i>
RCT	randomizowane badanie kliniczne	<i>randomized controlled trial</i>
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów	

ŚSSPŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego	
UOR	Ustawa o refundacji	
WLR	wykaz leków refundowanych	
WTP	skłonność do płacenia	<i>willingness to pay</i>

WSTĘP

Celem prowadzenia polityki refundacyjnej jest zapewnienie możliwie szerokiej dostępności do skutecznych i bezpiecznych produktów leczniczych przy jednoczesnym zachowaniu dyscypliny budżetowej płatnika publicznego. Pomimo wzrastających środków publicznych przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych, regulator ochrony zdrowia stoi cały czas przed problemem racjonowania ponoszonych wydatków. Jednym z mechanizmów regulacji dostępu do leków oraz kształtowania wydatków na ochronę zdrowia jest prowadzenie polityki refundacyjnej. W polskim systemie refundacyjnym kluczowymi podmiotami biorącymi udział w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych są Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Minister Zdrowia. Jednocześnie udział biorą dwa ciała doradcze tj. Rada Przejrzystości funkcjonująca przy Prezesie Agencji oraz Komisja Ekonomiczna działająca przy Ministrze Zdrowia. Ich kompetencje zostały określone w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji) [1] oraz ustawie z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach). [2] Jednym z głównych celów wprowadzenia rozwiązań w oparciu o HTA (*Health Technology Assessment*) było poprawienie transparentności i przejrzystości podejmowanych decyzji refundacyjnych.

Zapisy ustawy o refundacji określają zasady wyznaczania cen leków refundowanych. Zgodnie z treścią art. 13 ust. 3: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze (analiza kliniczna, sporządzona na podstawie przeglądu systematycznego w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych), **nie zawiera randomizowanych badań klinicznych**, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.¹

¹ Wyróżnienie własne

W obecnej praktyce artykuł ten rodzi wiele problemów praktycznych, co jest wynikiem jego niejasnego brzmienia i różnych pojawiających się interpretacji dotyczących zasad jego stosowania. Na dzień dzisiejszy nie ma jasnych wytycznych pozwalających na ukształtowanie się jednolitej ścieżki postępowania. Analiza praktyki AOTMiT w odniesieniu do interpretacji art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wskazuje na niejasny sposób realizacji ww. normy prawnej, który prowadzi do występowania rozbieżności interpretacyjnych.

Dokument może stanowić punkt wyjścia do dyskusji pomiędzy ekspertami HTA i przedstawicielami strony rządowej w celu wypracowania zasad kształtowania ceny na podstawie wyników analiz klinicznych (w ramach zmodyfikowanego artykułu 13.3 lub w ramach innych regulacji po usunięciu tego artykułu).

CEL PROJEKTU

Określenie aktualnej sytuacji prawnej i wskazanie rekomendowanego podejścia do stosowania art. 13

Wskazanie wątpliwości i problemów wynikających z niedoprecyzowania / nadinterpretacji art. 13 ust 3 ustawy o refundacji oraz konsekwencji, które rodzi jego niejednoznaczna interpretacja.

Przedstawienie propozycji zmian legislacyjnych.

1. OBOWIĄZUJĄCE BRZMIENIE ART. 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI

Art. 13 ust. 3

Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze

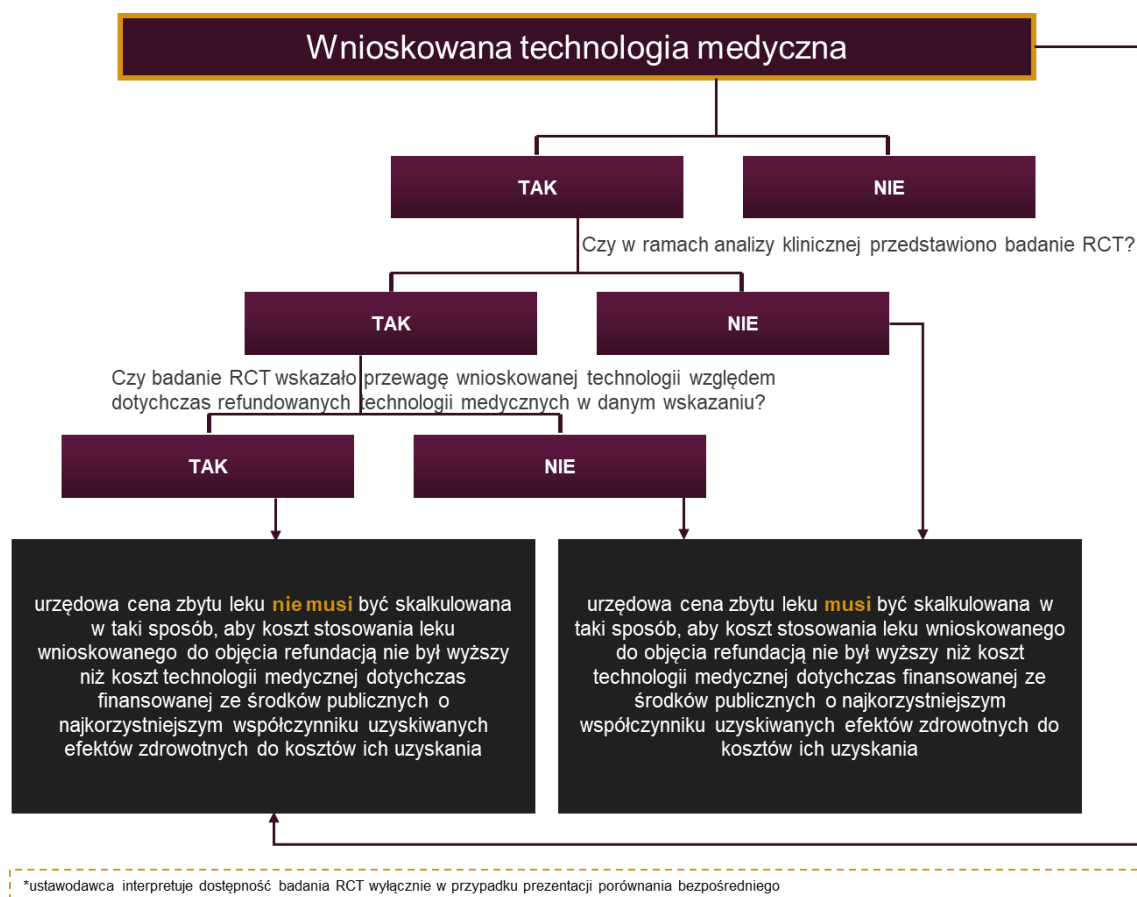
(analiza kliniczna, sporządzona na podstawie przeglądu systematycznego w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych),

nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Art. 13 ust. 4

Urzędowa cena zbytu dla leku, w sytuacji, o której mowa w ust. 3, ustalona zostaje w decyzji administracyjnej o objęciu refundacją wyłącznie w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ma zastosowanie podczas ustalania maksymalnego poziomu urzędowej ceny zbytu produktu nieposiadającego refundowanego odpowiednika. Przepisy odnoszą się do sytuacji, w której analiza kliniczna załączona do wniosku refundacyjnego nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trials*), które dowodzą wyższości wnioskowanej technologii nad innymi refundowanymi w danym wskazaniu komparatorami. [3]



RYSUNEK 1. USTAWA O REFUNDACJI ART. 13 UST. 3- AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCE PRZEPISY

Sposób wyliczania ceny maksymalnej w przypadku spełnienia przesłanki art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji określa, że urzędowa cena zbytu wnioskowanego produktu, musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt finansowanej ze środków publicznych technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. [3] W rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu², stanowiącym akt wykonawczy do ustawy o refundacji, w przypadku gdy zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 w ramach analizy ekonomicznej przedstawia się:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;

² 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 poz. 388

2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. [4]

Brzmienie art. 13 ust. 3 wskazuje na możliwość powołania się w analizie klinicznej na co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego nad co najmniej jedną technologią medyczną już refundowaną w danym wskazaniu. Przepis nie definiuje jednocześnie czy powyższe należy wykazać w ramach porównania bezpośredniego czy w ramach porównania pośredniego opartego na RCT. Zauważyć przy tym należy, że aby stwierdzić, że okoliczności z art. 13 ust. 3 nie zachodzą, porównanie to niekoniecznie musi zostać przeprowadzone z komparatorem najczęściej stosowanym, czy rekomendowanym przez wytyczne postępowania klinicznego lub najskuteczniejszym (zgodnie z zapisami wytycznych HTA z zarządzenia Prezesa AOTMiT). Podkreślić przy tym należy, że wystarczające jest jedno badanie dowodzące wyższości - bez względu na jego jakość, nawet w sytuacji, gdy równocześnie dostępne jest badanie wyższej jakości z przeciwnym wynikiem do uznania, że okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 nie zachodzą. [5] Brak precyzji w brzmieniu art. 13 ust. 3 prowadzić może zatem do podejmowania przez regulatora nieoptymalnych decyzji refundacyjnych.

2. INTERPRETACJA PRAWNA AKTUALNEGO BRZMIENIA ART. 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI

2.1. WSTĘP

Omawiany art. 13 ustawy o refundacji jest przepisem opisującym zasady wyznaczania górnej granicy urzędowej ceny zbytu, jaka może zostać ustalona przez Ministra Zdrowia w decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, jeżeli zaistnieją przesłanki wskazane w tym przepisie. Rozwiązania tam zaproponowane są obligatoryjnie stosowane w każdym przypadku, kiedy określone okoliczności wystąpią. Minister Zdrowia nie ma zatem możliwości zrezygnować z ich zastosowania i podjąć decyzję o ukształtowaniu ceny w decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu w odmienny sposób. Jest to mechanizm bezwzględnie stosowany, który w odróżnieniu od negocjacji z Komisją Ekonomiczną, już z samej ustawy ma wymuszać na wnioskodawcach obniżanie cen. Przepis ten wpisuje się w założenia przyjęte przy tworzeniu ustawy o refundacji, które zakładały wprowadzenie mechanizmów pozwalających na stałe obniżanie cen leków refundowanych.

W obecnym stanie prawnym podmiotami, w stosunku do których przepis ten znajduje zastosowanie jest wnioskodawca, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji, Komisja Ekonomiczna oraz Minister Zdrowia. Wnioskodawca, w przypadku zachodzenia przesłanek z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, jest obowiązany do uwzględnienia go w przedkładanych analizach oraz proponowania urzędowej ceny zbytu dla swojego leku z jego uwzględnieniem. Prezes Agencji dokonuje oceny czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3, oraz wskazuje maksymalny poziom urzędowej ceny zbytu ustalonej zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy.³ Komisja Ekonomiczna podejmuje z wnioskodawcą negocjacje cenowe mając na uwadze, że propozycja cenowa nie może przekroczyć górnego progu ceny wyznaczonego przez art. 13 ust. 3. Następnie Minister Zdrowia nie może wydać decyzji administracyjnej w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu, która zawierałaby cenę wyższą.

Brzmienie tej jednostki redakcyjnej od samego początku jej istnienia nie zmieniło się, pomimo że sama ustawa o refundacji była nowelizowana już dwadzieścia jeden razy. Powodem takiego stanu rzeczy może być fakt, że przepis art. 13 ust. 3 jest napisany w sposób prawidłowy i jego interpretacja nie budzi wątpliwości, lub że przepis jest na tyle złożony i skomplikowany, że ustawodawca zrezygnował z podjęcia

³ Art. 35 ust. 7 pkt 3 lit. f ustawy o refundacji

wysiłku aby brzmienie tego przepisu zmienić w sposób pozwalający usunąć wszelkie wątpliwości interpretacyjne przy jednoczesnym zachowaniu celu jego funkcjonowania.

2.2. PRZESŁANKI DO ZASTOSOWANIA ART. 13 UST 3

Zgodnie z brzmieniem art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Powyższy przepis można podzielić na dwie części. W pierwszej wskazane są okoliczności, które będą warunkować ustalenie dla wnioskowanego leku maksymalnej urzędowej ceny zbytu, a w drugiej części tego przepisu określono zasady dokonania takiego wyliczenia.

Okoliczności, które powinny wystąpić, aby nastąpiło wyznaczenie górnej granicy ceny dla danego leku, są następujące:

1. Wnioskowanym produktem jest lek,
2. Istnienie innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu,
3. Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących wnioskowaną z alternatywną technologią medyczną, lub też istnienie randomizowanych badań klinicznych, jednak niedowodzących wyższości wnioskowanego leku w stosunku do technologii medycznej dotychczas refundowanej w danym wskazaniu.

Przepis art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji swoim zakresem przedmiotowym obejmuje **jedynie leki**. Nie będzie miał on zatem zastosowania do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wynika to bezpośrednio z jego literalnego brzmienia, które wskazuje jedynie na leki. Dla porównania w innych ustępach tego artykułu ustawodawca jasno wskazał na ich stosowanie również w stosunku do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednoznaczne zatem powinno być, że ust. 3 zastosowanie ma jedynie do wnioskowanych technologii lekowych, a wszystkie inne będą już poza jego zakresem. Jednocześnie ustawodawca nie wprowadził rozróżnienia na rodzaj leków, w stosunku do których przepis ten miałby mieć

zastosowanie, a zatem stosowany powinien być w stosunku do wszystkich leków, również tych stosowanych w chorobach rzadkich lub ultrarzadkich.

Jednym z podstawowych czynników wpływających na „uruchomienie” zasad wyliczania maksymalnej ceny zawartych w art. 13 ust. 3 jest istnienie innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.

Przez **technologię medyczną**, zgodnie z definicją zawartą w art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach należy rozumieć leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne. Definicja ta jest bardzo szeroka i obejmuje wszystkie technologie medyczne takie jak leki, wyroby medyczne, procedury medyczne, interwencję psychologiczną, fizjoterapię, zabieg chirurgiczny, poradę, kombinację interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencję, a także naturalny przebieg choroby, terapie podtrzymujące lub technologie o skuteczności placebo⁴.

Istotną cechą technologii medycznej, aby możliwe było odniesienie się do niej w kontekście brzmienia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, jest jej **finansowanie ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej**. Jednocześnie, finansowanie powinno zachodzić w dokładnie **takim samym wskazaniu**, w jakim wnioskowany lek miałby być objęty refundacją. Brak pokrywania się w jakimś zakresie wskazań, np. inna byłaby przewidziana populacja, powinno powodować uznanie, że jest to inna technologia, a zatem brak jest podstaw do dalszej analizy przepisu i art. 13 ust. 3 nie będzie miał w tym przypadku zastosowania. Literalne brzmienie pojęcia „w danym wskazaniu” jest spójne z jego interpretacją np. w przypadku zasad kształtowania programów lekowych, gdzie tworzony jest nowy program lekowy w przypadku braku pełnego pokrywania się wskazań refundacyjnych.

Opcjonalna technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych w danym wskazaniu **w dniu złożenia wniosku** o objęcie refundacją wnioskowanego leku. Nie można zatem uznać za technologię medyczną, do której należy się odnieść w kontekście brzmienia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, leku, wyrobu medycznego lub innej technologii medycznej, która refundowana w dniu złożenia wniosku jeszcze nie była (np. toczy się wobec niej postępowanie refundacyjne, jednak nie została wydana decyzja Ministra Zdrowia o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu i technologia nie znalazła się na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Taka pozostaje poza oceną w kontekście badania przesłanek z art. 13 ust. 3.

⁴ Tak też Wytyczne oceny technologii medycznych, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa 2016, str. 18.

Jeżeli istnieją technologie medyczne refundowane we wnioskowanym wskazaniu, wówczas wnioskodawca jest zobowiązany do przedstawienia w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych. Brak ich przedstawienia automatycznie będzie powodował, że art. 13 ust. 3 będzie miał zastosowanie do wnioskowanego leku i urzędowa cena zbytu będzie ustalana zgodnie z jego brzmieniem.

Przepis nie wskazuje czy **randomizowane badania kliniczne** powinny być w ramach porównania bezpośredniego czy też pośredniego. Brak doprecyzowania tej kwestii na poziomie ustawy wskazuje, że każde randomizowane badanie kliniczne zarówno te w ramach porównania pośredniego, jak i bezpośredniego, będą spełniać przesłankę ich istnienia. Nie będzie miała też znaczenia różnica w poziomach wiarygodności tych badań dla samego faktu spełnienia przesłanki ich posiadania.

Przepis, wskazując na konieczność dołączenia randomizowanych badań klinicznych, wykorzystuje liczbę mnogą, co zgodnie z literalnym brzmieniem tego przepisu należy łączyć z liczbą mnogą wskazaną dla technologii medycznych. („Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera **randomizowanych badań klinicznych**, dowodzących wyższości leku nad **technologiami medycznymi**, (...)”, wyróżnienie własne). Interpretując ten wymóg w tym duchu przyjąć należy, że wystarczające jest oparcie się na jednym randomizowanym badaniu klinicznym w stosunku do jednej technologii medycznej. Jeżeli takich randomizowanych badań klinicznych jest więcej niż jedno, kierując się literalną wykładnią dowolne może spełnić wymogi ustawowe. Użycie liczby mnogiej powodować jednak będzie, że w przypadku istnienia większej ilości alternatywnych technologii medycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, dla każdej z nich powinny być wskazane randomizowane badania kliniczne. Taka jednak interpretacja nie jest zgodna z brzmieniem rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [4] oraz z wytycznymi oceny technologii medycznych [6]. Oba bowiem dokumenty wskazują na konieczność porównania wnioskowanego leku z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Niezgodność ustawy z rozporządzeniem w tym zakresie można rozpatrywać w dwóch aspektach. W pierwszym przyjmuje się, że dokonana powyżej wykładnia literalna brzmienia przepisu ustawy jest jedyną możliwą interpretacją tego przepisu i jego dosłowne znaczenie nie budzi wątpliwości. Wówczas, kierować się powinniśmy zasadą, zgodnie z którą akt niższego rzędu (rozporządzenie) nie może być niezgodny z aktem wyższego rzędu (ustawą), a w przypadku wystąpienia niezgodności pierwszeństwo ma akt wyższego rzędu. W konsekwencji powinniśmy przyjąć, że zastosowanie znajdują przepisy ustawy. W drugim przypadku uznajemy, że literalne brzmienie przepisu ustawy nie jest jednoznaczne i możliwe jest dokonanie innych interpretacji, które doprowadzą do innego rezultatu. Wówczas możliwe byłoby

przyjęcie, że brak możliwości dokonania jednoznacznej wykładni przepisu oraz brak możliwości zastosowania innego rodzaju wykładni prowadzi nas będzie do poszukiwania celu, jaki chciał osiągnąć ustawodawca, i być może został on bezpośrednio wyrażony w brzmieniu rozporządzenia. A zatem nie byłoby ono sprzeczne z brzmieniem ustawy, a pozwalałoby nam zrozumieć intencję ustawodawcy. Biorąc pod uwagę, że w doktrynie można spotkać odmienne niż przedstawione powyżej stanowisko, gdzie wskazano, że wnioskowany lek należy porównać z dowolną inną technologią medyczną, [7] przyjąć należy, że przepisy rozporządzenia obowiązują i mają zastosowanie, a wobec tego wystarczające powinno być porównanie się jedynie z jedną technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu.

Przedstawienie randomizowanego badania klinicznego ma na celu wykazanie wyższości wnioskowanego leku nad opcjonalną technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu. Jak zostało wskazane wcześniej, obowiązek dowiedzenia wyższości związany jest z koniecznością przedstawienia przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego potwierdzającego wyższość wnioskowanego leku w stosunku do opcjonalnej technologii medycznej. Bez znaczenia powinny być możliwe do przywołania inne randomizowane badania kliniczne, które takiej wyższości by nie przedstawiały lub też wprost pokazywały niższość. Również bez znaczenia, z punktu widzenia brzmienia treści przepisu i spełnienia przesłanek, powinna być jakość tych badań. Wyższość powinna być natomiast wykazana w obrębie całego wnioskowanego wskazania.

Zdecydowanym problemem jest próba zdefiniowania pojęcia „wyższość”. Przepis ustawy nie precyzuje go w żaden sposób. Mając na uwadze, że wyższość może być wykazana w bardzo różnych obszarach np. istotności statystycznej, istotności klinicznej, w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, jak i zastępczych punktów końcowych (surogatowych), ani kwestii bezpieczeństwa czy skuteczności, nie jest jasne pod jakim kątem powinna ona być rozpatrywana. Na to pytanie nie daje odpowiedzi ani treść rozporządzenia, ani wytyczne Agencji, a rozbieżności występują także na poziomie samej praktyki.

2.3. EFEKT STOSOWANIA ART. 13 UST. 3

W przypadku wypełnienia przesłanek z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, o których mowa powyżej, następuje obowiązek skalkulowania urzędowej ceny zbytu dla wnioskowanego leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Oznacza to, że dla wszystkich technologii medycznych refundowanych w danym wskazaniu należy wyliczyć współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, następnie wybrać najkorzystniejszy z nich i w stosunku do kosztu tej technologii lekowej należy się odnieść kalkulując koszt stosowania wnioskowanego leku.

Niestety na tym etapie analizy przepisu również pojawia się szereg wątpliwości interpretacyjnych. Pierwsze problemy związane są z próbą zdefiniowania wartości, jakie należy porównać tj. **koszt** stosowania wnioskowanego leku oraz koszt opcjonalnej technologii medycznej. Biorąc pod uwagę, że przepis nie posługuje się samym pojęciem „kosztu leku”, uznać należy, że koszt leku będzie jedynie składową kosztową, a uwzględnić należy także inne koszty, a zgodnie z metodyką HTA koszty całkowite. Nie jest jednak jasne, które koszty będą wchodziły w zakres tego pojęcia. Czy wszystkie pośrednie i bezpośrednie koszty medyczne i niemedyczne, czy może tylko niektóre z tych kosztów. Dodatkowo przepis nie wskazuje, w jakiej perspektywie czy horyzoncie czasowym koszty te powinny być rozpatrywane np. publicznego płatnika, pacjenta oraz z jakiej perspektywy czasowej.

Kolejna wątpliwość to **współczynnik**, który powinien być brany pod uwagę. Ustawa wskazuje na współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Rozporządzenie jednak wskazuje na oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, lub oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa powyżej.⁵

W tym przypadku rozbieżność pomiędzy ustawą a rozporządzeniem wskazuje na inny współczynnik, który powinien być brany pod uwagę. Kwestię tę, analogicznie jak w przypadku wcześniejszej kolizji przepisów, można interpretować w dwojaki sposób – odnosząc się jedynie do brzmienia ustawy, jako aktu wyższego rzędu nad rozporządzeniem lub też przyjmując, że ustawa jest wystarczająco niejasna w tym zakresie doszukiwać się intencji ustawodawcy w treści rozporządzenia. W tym przypadku jednak wydaje się, że brzmienie ustawy jest precyzyjne i jej brzmienie definiuje współczynniki, jakie należy brać pod uwagę.

⁵ Par. 5 ust. 2 pkt 2 i 3 rozporządzenia 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

2.4. ZASADY WYKŁADNI

Analiza brzmienia przepisu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji została oparta przede wszystkim o wykładnię językową tego przepisu, a zatem sprawdzono, czy literalne brzmienie przepisu pozwala na prawidłowe rozumienie normy prawnej zawartej w przepisie. Jest to zgodne z zasadami wykładni prawa, zgodnie z którymi każdorazowo pierwszym etapem powinna być analiza dosłownego brzmienia przepisu i sprawdzenie, czy w jej efekcie jesteśmy w stanie uzyskać racjonalnie brzmiącą normę.⁸ Jednoznaczne i niebudzące wątpliwości brzmienie przepisu wyklucza zastosowanie wykładni celowościowej. Jest ona bowiem dopuszczalna jedynie w odniesieniu do przepisów niejednoznacznych w swoim brzmieniu i budzących praktyczne wątpliwości.⁹ Wykładnia celowościowa zmierza do określenia celu, w jakim przepis ten powstał i jaki miał być osiągnięty.

W przypadku przepisu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji literalne brzmienie przepisu nie pozwala na wyjaśnienie wielu zastosowanych w przepisie pojęć, występują liczne niespójności i niedoprecyzowania w kwestiach kluczowych dla prawidłowej interpretacji całego przepisu, w tym prowadzących do innego rezultatu w zakresie kiedy przepis powinien mieć zastosowanie oraz jak powinna być określona cena z niego wynikająca. Dodatkowo, dokonanie wykładni celowościowej również nie jest możliwe, brak jest bowiem wystarczających informacji dotyczących rzeczywistej intencji ustawodawcy przy kreowaniu tego przepisu. Celem wskazanym w uzasadnieniu do projektu ustawy była chęć obniżania cen leków. Nie wskazano jednak żadnych dodatkowych wskazówek, w tym jak rygorystycznie należałoby przepis ten interpretować.

W sytuacji, w której zastosowanie powyżej wskazanych wykładni prawa w dalszym ciągu pozostawia wiele wątpliwości co do normy prawnej, zwłaszcza w przypadku możliwych wielu różnych interpretacji, możliwe jest zastosowanie **zasady przyjaznej interpretacji przepisów**. Zasada ta została przewidziana w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 6 marca 2018 r. Prawo przedsiębiorców. [10] Zgodnie z jego brzmieniem, jeżeli przedmiotem postępowania przed organem jest nałożenie na przedsiębiorcę obowiązku bądź ograniczenie lub odebranie uprawnienia, a w sprawie pozostają wątpliwości co do treści normy prawnej, wątpliwości te są rozstrzygane na korzyść przedsiębiorcy. W razie zatem nieusuwalnej wieloznaczności przepisu prawnego należy odtworzyć z niego normę prawną, która uwzględni interes przedsiębiorcy.¹¹ Analogiczne brzmienie ma art. 7a Kodeksu postępowania administracyjnego, zgodnie z którym jeżeli przedmiotem postępowania administracyjnego jest nałożenie na stronę obowiązku bądź ograniczenie lub odebranie stronie uprawnienia, a w sprawie pozostają wątpliwości co do treści normy prawnej, wątpliwości te są rozstrzygane na korzyść strony. Pomimo że przytoczone przepisy obowiązują od niedawna

(Prawo przedsiębiorców weszło w życie w dniu 30.04.2018, natomiast art. 7a kpa został wprowadzony w dniu 01.06.2017), to podobne stanowisko było zajmowane w orzecznictwie¹² już przed ich wejściem w życie.

W omawianej sytuacji efektem zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji jest ograniczenie prawa przedsiębiorcy do swobodnego kształtowania ceny dla wnioskowanego leku przez narzucenie mu górnej granicy ceny, z jaką może zostać dla niego wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu. W związku z tym, w każdej sytuacji, w której możliwe jest uzyskanie różnych interpretacji tego przepisu powinniśmy przyjmować tę najbardziej korzystną dla przedsiębiorcy. W konsekwencji, w każdej sytuacji pojawiających się wątpliwości, czy zachodzą okoliczności do ustalania ceny zgodnie z brzmieniem art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, powinniśmy przyjmować, że one nie zachodzą.

2.5. PODSUMOWANIE

Jak wykazano powyżej, próby interpretacji art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji doprowadzają do bardzo różnych możliwych znaczeń poszczególnych pojęć użytych w przepisie. Dokumenty z tym przepisem powiązane, takie jak rozporządzenie oraz wytyczne nie są spójne z brzmieniem ustawy. Brak jest także jednolitej praktyki po stronie organów państwowych. W efekcie uznać należy, że na dzień dzisiejszy nie jest możliwe dokonanie jednolitej wykładni tego przepisu, która pozwalałaby na ukształtowanie jednego wzorca postępowania. Potwierdzeniem tego są przede wszystkim pojęcia, które wydawałoby się nie stanowią problemu interpretacyjnego, jak zakres przedmiotowy stosowania przepisu (jedynie leki), a jednak mimo to w praktyce niekiedy przepis jest również stosowany i w stosunku do innych produktów (środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego).

Konsekwencją takiego stanu rzeczy jest brak możliwości przewidzenia jak w danym przypadku przepis ten będzie interpretowany, co pozostawia bardzo dużą niepewność po stronie wnioskodawców. W momencie składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu nie są oni bowiem w stanie przewidzieć, jakie podejście do ich produktu zostanie zaproponowane, a w efekcie jaka będzie możliwa cena, z którą będą mogli wejść do refundacji. Wiedza o konieczności zastosowania do ich leku norm zawartych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w wielu przypadkach może wpływać chociażby na decyzję już o samym złożeniu wniosku o objęcie refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu.

Ta niejednoznaczność przepisów powoduje problemy nie tylko po stronie przedsiębiorców, ale również po stronie organów państwowych. W jej konsekwencji do tej pory nie ukształtowała się jednolita praktyka postępowania. Potwierdza to jak bardzo materia ta jest złożona i jak bardzo wymaga podjęcia niezwłocznych działań, w celu wyeliminowania wadliwie skonstruowanego przepisu z obrotu prawnego.

3. ARTYKUŁ 13 ARTYKUŁ 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI — KOMENTARZ Z PERSPEKTYWY KLINICZNEJ

W ciągu ostatnich dziesięcioleci wyzwaniem dla wielu krajów stało się kontrolowanie rosnących wydatków na opiekę zdrowotną, co poniekąd stanowi wypadkową wprowadzania do obrotu nowych technologii medycznych, ale także ograniczonych budżetów przeznaczonych na ochronę zdrowia. W rezultacie dostępność dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowych ubiegających się o refundację stała się bezwzględnym wymogiem w procesie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w tym także w procesie ustalenia ceny wspomnianej technologii. Choć kryteria refundacyjne w tym zakresie mogą być odmienne w poszczególnych krajach to coraz powszechniejszym jest wymóg wykazania, że oceniana interwencja przynosi korzyść pacjentom, najlepiej w porównaniu z lokalnym standardem opieki [13]. Także w Polsce cena leku ustalana jest w zależności od rodzaju dostępnych dowodów naukowych oraz wyników oceny względnej efektywności (art. 13 ust. 3) [1].

Artykuł 13 ust. 3 określa, iż niewykazanie różnic w ramach badań randomizowanych oznacza, że oceniana interwencja nie jest lepsza od standardu postępowania, a zatem jej cena nie powinna być wyższa niż cena aktualnie stosowanego standardu terapeutycznego. Podejście takie co do zasady jest prawidłowe, gdy w badaniach RCT przeprowadzonych względem aktualnego standardu postępowania nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Można wówczas domniemywać, że nowa terapia nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych względem aktualnie dostępnej opcji, a zatem brak jest uzasadnienia dla ponoszenia wyższego kosztu przez płatnika. Zapis ten ma stanowić zabezpieczenie przed ponoszeniem wyższych kosztów na tzw. pozorną innowację tj. terapie będące oryginalnymi częsteczkami, ale które nie przynoszą dodatkowych korzyści (lub w przypadku których dodatkowe korzyści nie zostały wykazane). Należy jednak pamiętać, że medycyna to dziedzina wiedzy, w której istnieją i będą istnieć sytuacje szczególne, wymagające odmiennego podejścia, dlatego interpretacja art. 13 ust. 3 musi uwzględniać intencję ustawodawcy, a nie literalny zapis prowadzący często do wniosków sprzecznych ze zdrowym rozsądkiem i skutkujący podejmowaniem decyzji refundacyjnych sprzecznych z interesem pacjentów.

Dotychczasowe doświadczenie pozwala wyodrębnić trzy główne sytuacje, gdy literalne stosowanie art. 13 ust. 3 prowadzi do szkodliwych decyzji refundacyjnych, sprzecznych z wiedzą i doświadczeniem medycznym, gdy:

1. brak badań RCT dla ocenianej interwencji, gdy ich przeprowadzenie nie jest wymagane lub jest niemożliwe;
2. brak jest badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem tzw. terapii standardowej, przy czym wykorzystano powszechnie akceptowane metody statystyczne umożliwiające ocenę względów efektów terapii pomiędzy ocenianymi interwencjami (np. porównanie pośrednie);
3. tzw. terapia standardowa jest opcją terapeutyczną o nieudowodnionej skuteczności.

Opisane powyżej sytuacje w szczególności mogą dotyczyć refundacji technologii innowacyjnych, technologii sierocych (*orphan drugs*) lub technologii przeznaczonych do stosowania w chorobach rzadkich lub mających istotne znaczenie z punktu widzenia zdrowotności społeczeństwa (np. w zakresie chorób nowotworowych). W celu omówienia przypadków nieuzasadnionego zastosowania Art. 13 ust. 3 warto posłużyć się kilkoma przykładami odnoszącymi się do wymienionych wcześniej trzech głównych sytuacji.

3.1. BRAK BADAŃ RCT DLA OCENIANEJ INTERWENCJI, GDY ICH PRZEPROWADZENIE NIE JEST WYMAGANE LUB JEST NIEMOŻLIWE

Mimo, iż badania randomizowane uznawane są za złoty standard w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych wymóg ich przeprowadzania nie ma charakteru bezwzględny, gdyż istnieją sytuacje, w których dobrze zaprojektowane badania nierandomizowane stanowi wystarczającą podstawę do wykazania skuteczności i zastosowania terapii w praktyce. Wśród uzasadnionych sytuacji warunkujących odstępianie od konstruowania badań randomizowanych znajdują się m.in.: 1) dobrze poznany i opisany naturalny przebieg choroby, 2) brak efektu placebo charakteryzującego dany rodzaj terapii, 3) brak spontanicznych wyzdrowień; 4) zastosowanie placebo byłoby nieetyczne, 5) istotne znaczenie leku dla danego wskazania, a jego zastosowanie wiąże się z istotną korzyścią przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z braku bardziej wiarygodnych danych, 6) lek przeznaczony jest do stosowania w chorobie rzadkiej [14, 15].

Można zatem zadać sobie pytanie, dlaczego regulator dopuszcza stosowanie ww. sytuacjach terapii bez wykazania skuteczności w badaniu z randomizacją. Taka sytuacja zazwyczaj ma miejsce w przypadku chorób nowotworowych, dla których nie ma skutecznej terapii, a nowa opcja pozwala uzyskać na tyle spektakularny efekt zdrowotny, że z dużym prawdopodobieństwem można wnioskować, iż jest

on efektem jej zastosowania, a nie naturalnego przebiegu choroby. W takiej sytuacji konstruowanie badań z randomizacją ze względów etycznych jest niedopuszczalne. Jednocześnie, oceniana terapia ma charakter innowacyjny, co implikuje jej stosunkowo wysoki koszt. Oczekiwanie zatem, że cena takiej terapii miałaby być zrównana do poziomu terapii standardowej (tj. opieki paliatywnej) byłoby sprzeczne ze zdrowym rozsądkiem i skutkowałoby *de facto* odmową refundacji pomimo niewątpliwych korzyści, jakie terapia może przynieść pacjentom.

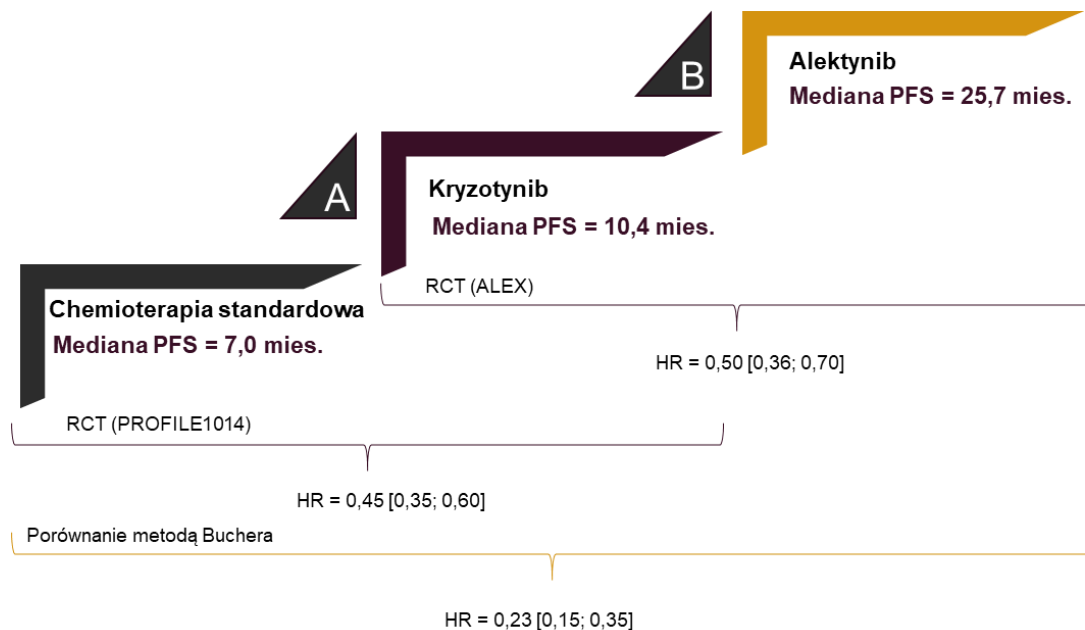
Przykładem leku spełniającego powyższe warunki jest wenetoklaks, który został dopuszczony do obrotu na terenie UE przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) w grudniu 2016 roku.[16]. Populacją docelową dla wenetoklaksu byli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) po niepowodzeniu terapii inhibitorami BCR (ibrutynibu), dla których w polskiej praktyce klinicznej nie była dostępna żadna technologia medyczna o udowodnionej skuteczności [17]. Co istotne docelowa grupa pacjentów charakteryzowała się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Wg danych PTHiT/PALG w mediana przeżycia całkowitego w docelowej grupie chorych wynosiła niespełna 2 mies., a to oznacza, że 50% pacjentów żyło nie dłużej niż 2 miesiące [18]. Tymczasem w głównym badaniu klinicznym (M14-032) dla wenetoklaksu ponad 90% chorych przeżywało 12 miesięcy, ok 70% uzyskiwało odpowiedź na leczenie, a mediana przeżycia wolnego od progresji przekracza 2 lata [17]. Co w zestawieniu z ww. danymi PTHiT/PALG pozwala jednoznacznie stwierdzić, nawet przy braku randomizowanych badań porównawczych, że terapia z wykorzystaniem wenetoklaksu przynosi pacjentom po niepowodzeniu terapii ibrutynibem istotną korzyść kliniczną. Jednocześnie mając na uwadze skalę obserwowanego efektu terapeutycznego jest mało prawdopodobnym, aby był on dziełem przypadku. Wysoki potencjał przeciwnowotworowy wenetoklaksu został dostrzeżony także przez agencje regulatorowe takie jak EMA i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*), które nie tylko nie miały wątpliwości, że wenetoklaks jest terapią przełomową ale uznały także, że nieetycznym byłoby oczekiwanie na wyniki badań randomizowanych i zdecydowały o dopuszczeniu tego leku do obrotu.

3.2. BRAK JEST BADAŃ RCT BEZPOŚREDNIO PORÓWNUJĄCYCH OCENIANĄ INTERWENCJĘ WZGLĘDEM TZW. TERAPII STANDARDOWEJ

Kolejna sytuacja wskazująca na brak uzasadnienia do stosowania art. 13 ust. 3 ma miejsce wówczas, gdy wykazano skuteczność terapii względem innej opcji terapeutycznej, zazwyczaj stanowiącej standard postępowania na świecie (w krajach Europy zachodniej i USA), który jednak nie odpowiada warunkom polskim. Różne mogą być przyczyny rozbieżności, ale najczęściej wynikają z faktu, braku finansowania

technologii ze środków publicznych. Zazwyczaj w takiej sytuacji mamy dostępne badania RCT wykazujące skuteczność światowego standardu ze starszą terapią (np. standard polski) oraz badania RCT wykazujące skuteczność nowej terapii względem światowego standardu. Pozwala nam to wnioskować, że nowa terapia jest skuteczniejsza nie tylko od światowego standardu, ale również od aktualnie dostępnej w Polsce terapii. Stosowanie w takiej sytuacji art. 13 ust. 3 prowadziłoby do absurdalnej sytuacji, w której najnowocześniejsza i najskuteczniejsza terapia, przynosząca największe korzyści zdrowotne, miałaby być finansowana po cenie terapii o dwie klasy niższej. Jednocześnie, hipotetyczny wniosek o refundację terapii standardowej na świecie mógłby być procedowany bez zastosowania art. 13 ust. 3.

Dokładnie taka sytuacja miała miejsce w przypadku alektynibu stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu ALK [19]. Lek ten został zarejestrowany w grudniu 2017 roku przez EMA m.in. na podstawie wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego (ALEX), w którym wykazano, że terapia z wykorzystaniem alektynibu w porównaniu z kryzotynibem jest opcją terapeutyczną przyczyniającą się do ponad dwukrotnego wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji (25,7 mies. vs 10,4 mies.), a różnica pomiędzy grupami była nie tylko istotna statystycznie (PFS HR = 0,50 [0,32; 0,58]), ale także klinicznie [19, 20]. Tak się jednak składa, że w warunkach polskich standardem postępowania w docelowej grupie chorych w Polsce byłą chemioterapia, gdyż kryzotynib nie uzyskał jeszcze refundacji. Jednocześnie w innym badaniu z randomizacją wykazano przewagę kryzotynibu nad chemioterapią. W tej sytuacji pomimo braku bezpośredniego porównania alektynibu z chemioterapią zarówno zdroworozsądkowe wnioskowanie pośrednie, jak również formalnie przeprowadzone porównanie pośrednie metodą Buchera jednoznacznie wskazują, że alektynib jest zdecydowanie bardziej skuteczny niż chemioterapia (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła o** **dwofania.**), a co za tym idzie zastosowanie art. 13 ust. 3 byłoby nieuzasadnione i prowadziłoby do kuriozalnych wręcz wniosków i decyzji. Załóżmy bowiem, że o refundację wnioskują równocześnie oba preparaty tj. kryzotynib i alektynib. Ten pierwszy o potwierdzonej w badaniu RCT wyższej skuteczności niż chemioterapia procedowany byłby bez zastosowania art. 13 ust. 3 i mógłby uzyskać cenę wyższą od chemioterapii. Ten drugi, zdecydowanie skuteczniejszy od pierwszego, jeśli byłby procedowany z uwzględnieniem art. 13 ust. 3, uzyskałby cenę na poziomie chemioterapii, a zatem cenę niższą niż kryzotynib.



RYSUNEK 2. WYNIKI ODNOŚNIE PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI DLA PORÓWNIANIA CHEMIOTERAPII STANDARDOWEJ, KRYZOTYNIBU I ALEKTYNIBU

3.3. TERAPIA STANDARDOWA JEST OPCJĄ TERAPEUTYCZNĄ O NIEUDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI

Szczególna sytuacja dotyczy również wskazań, w których nie ma udowodnionej skutecznej terapii, natomiast nie zachodzą przesłanki umożliwiające całkowite odstępnie od przeprowadzenia badania RCT (jak w pkt.1). W takim przypadku w praktyce klinicznej stosuje się różne leki w oparciu o mechanizm działania lub pojedyncze obserwacje kliniczne i one stanowią standardowe postępowanie, natomiast w sensie naukowym leki te nie mogą być punktem odniesienia dla ocenianej terapii w badaniach z randomizacją, gdyż nie wiadomo czy działają, a mogą wręcz szkodzić. W związku z powyższym w badaniach randomizowanych grupę kontrolną stanowi placebo dodane do terapii wspomagającej (zazwyczaj objawowej i ratunkowej).

Do zobrazowania tego przypadku warto posłużyć się przykładem inhibitorów TPO-R, stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) [21]. ITP to choroba autoimmunologiczna cechująca się trwale obniżonym poziomem płytek krwi (trombocytopenia), czego bezpośrednim skutkiem są krwawienia z błon śluzowych i skóry. Głównym celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Przed wprowadzeniem do stosowania powyższej klasy leków, nie było opcji terapeutycznej o potwierdzonej skuteczności wobec powyższego w badaniach z randomizacją

grupę kontrolną stanowiło placebo dodane do terapii wspomagającej. Jednocześnie w praktyce klinicznej wykorzystywano szereg różnorodnych opcji w tym między innymi leki immunosupresyjne (rytuksymab, azatiopiryna, mykofenolan mofetylu), immunoglobuliny, danazol, jak i winkrystynę. Każdy z tych leków wiąże się z różnego rodzaju ograniczeniami (brak rejestracji, toksyczność, przeciwwskazania), a co najistotniejsze żaden nie ma potwierdzonej skuteczności w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Potwierdzenie skuteczności w ramach kontrolowanych badań klinicznych w tej jednostce chorobowej, jest szczególnie istotnym aspektem, gdyż cechuje się ona wysokim odsetkiem tzw. samoistnych odpowiedzi na leczenie, stąd wnioskowanie w oparciu o dowody niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej) z punktu widzenia zasad EBM (medycyna oparta na faktach, ang *evidence-based medicine*) byłoby całkowicie nieuzasadnione. Potwierdzeniem tego może być przypadek rytuksymabu w terapii ITP, dla którego obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie w badaniach jednoramiennych natomiast po przeprowadzeniu randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego okazało się, że odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie rytuksymabu nie różnił się istotnie statystycznie od placebo, co z naukowego punktu widzenia wskazuje na brak potwierdzonej skuteczności rytuksymabu w terapii ITP. Tym samym właściwym potwierdzeniem skuteczności terapii jest dobrze zaprojektowane badanie względem placebo, na podstawie którego należy podejmować decyzję o refundacji i poziomie odpłatności za leczenie. Oczekiwanie bezpośredniego porównania nowej terapii z lekami o nieudowodnionej skuteczności tylko dlatego, że z braku innych opcji, są one stosowane w praktyce, należy uznać za niemożliwe do spełnienia. Z kolei próba zrównania kosztów innowacyjnej terapii o potwierdzonej skuteczności z kosztami tanich generycznych leków o nieznanej skuteczności w praktyce oznaczałaby odmowę refundacji jedynej dostępnej i skutecznej terapii.

3.4. PODSUMOWANIE

Podsumowując, aktualne brzmienie artykułu 13 ust. 3 rozumiane, jako konieczność wykazania przewagi ocenianej terapii nad aktualnym standardem postępowania zgodnie z aktualną wiedzą medyczną jest uzasadnione, gdyż należy dążyć do sytuacji, w której dodatkowe środki muszą być powiązane z dodatkowym efektem zdrowotnym. Natomiast literalne stosowanie powyższego przepisu, w oderwaniu od specyfiki problemu zdrowotnego, skutkowałoby odmową finansowania najbardziej wartościowych terapii – bez próby oceny rzeczywistej wartości oferowanego produktu terapeutycznego.

Ze względu na wątpliwości jakie budzi interpretacja powyższego przepisu, koniecznie wydaje się podjęcie działań mających na celu zmianę brzmienia ustawy w obszarze art. 13 ust. 3, tak aby jego stosowanie po pierwsze nie budziło wątpliwości organów wykonawczych a po drugie było uzasadnione z naukowego i faramkoekonomicznego punktu widzenia.

4. ARTYKUŁ 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI — KOMENTARZ Z PERSPEKTYWY STATYSTYCZNEJ I EKONOMICZNEJ

4.1. WSTĘP

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie zagrożeń związanych z wykorzystywaniem Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w szczególności na sposób obecnie stosowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Sam art. 13 ust. 3 zapisany jest w postaci implikacji, której poprzednik stwierdza „*Jeżeli analiza kliniczna (...) nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu*”, zaś następnik domaga się, aby „*koszt stosowania leku wnioskowanego (...) nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”. Tak więc art. 13 ust. 3 odnosi się do tzw. nieinkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (dalej CER, ang. *cost-effectiveness ratio*) i domaga się w pewnych sytuacjach zrównania kosztu stosowania wnioskowanego leku z kosztem leku o najmniejszej wartości CER. Dodatkowo Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie tzw. minimalnych wymagań [4] domaga się w par. 5 ust. 6 obliczenia CER dla wnioskowanej interwencji i komparatorów (oraz obliczenia ceny progowej zrównującej współczynniki CER).

W niniejszym rozdziale osobno omówiono zagadnienia związane z poprzednikiem, tj. z ustalaniem, czy badania kliniczne dowodzą wyższości leku, oraz z następnikiem, tj. ze stosowaniem współczynników CER.

4.2. WYKAZYWANIE WYŻSZOŚCI LEKU

AOTMiT weryfikując, czy zachodzą okoliczności zdefiniowane w Artykule, zwraca uwagę na dwa elementy: dostępność porównań bezpośrednich (HTH, ang. *head-to-head*) oraz tzw. istotność statystyczną wyników. Omówiono te kwestie osobno.

4.2.1. Porównania pośrednie

AOTMiT nie uznaje za argument na rzecz wyższości leku nad komparatorem wyników porównań pośrednich (ang. *indirect comparison*), tj. wnioskowania o różnicy skuteczności między lekiem A i C na podstawie np. dwóch badań klinicznych z randomizacją: jednego porównującego lek A i lek B oraz drugiego porównującego lek C i lek B. Podejście takie jest dość radykalne z kilku, następujących powodów.

W środowisku oceny technologii medycznych (HTA) na świecie dostrzega się naturalnie niższą jakość porównań pośrednich i to, że oparte są na dodatkowych założeniach („*The limitations of indirect comparisons need to be considered*”, „*This assumption is that the same synthesised comparative treatment effect would result if it was directly measured in all of the trials that constitute the indirect comparison*” [22]). Jednocześnie jednak dostrzega się zasadność przedstawiania i rozważania takich dowodów w dokumentacji HTA przy braku dowodów typu HTH (np. w Australii: „*When competing drugs have not been evaluated in direct randomised trials there may be role for utilising common reference based indirect comparisons to provide an estimate of the size of the comparative treatment effect*” [22]). Wytyczne Agencji [6] oraz stowarzyszone dokumenty koncentrują się na rekomendowaniu właściwych technik stosowania porównań pośrednich, aby wyniki były jak najbardziej wiarygodne (np. EUnetHTA [23]), ale rekomendują stosowanie porównań pośrednich w przypadku braku dowodów HTH: „*When there is limited head-to-head evidence, or more than two treatments are being considered simultaneously, it may be helpful to use indirect methods*” (EUnetHTA JA2, 2016 [24]).

Metodyka wykonywania porównań pośrednich rozwija się od dekad [25, 26] i nie jest dyskredytowana w świecie akademickim. Bezkompromisowe odrzucanie porównań pośrednich jako argumentu na rzecz różnic między porównywanymi lekami wydaje się także stać w sprzeczności z opracowanymi jako konsensus środowiska w Polsce (w tym AOTMiT) Wytycznymi AOTMiT, które stwierdzają: „*W przypadku braku odpowiednich badań [HTH] zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego.*”

Nieakceptowanie dowodów w postaci porównań pośrednich kłóci się także z etycznymi aspektami badań klinicznych. Przy organizowaniu badania należy z jednej strony umożliwić wiarygodne porównanie nowej interwencji z tymi już zbadanymi — dlatego stosuje się losowy przydział pacjentów do porównywanych technologii (tj. randomizację). Z drugiej strony należy uczestnikom dać dostęp do możliwie skutecznego leczenia (dlatego etycznie zasadne jest stosowanie w ramionach kontrolnych nowych i skuteczniejszych leków, w miejsce technologii dostępnych już np. od kilkunastu lat). Może to spowodować, że nowo opracowany lek ma badania HTH jedynie z innymi nowymi cząsteczkami. Te nowe substancje mogą jeszcze nie być refundowane w Polsce (np. z uwagi na czas trwania procesu decydo-

wania o refundacji) lub mogą być na tyle skuteczne, że wnioskowany lek wykazuje nie większy, a porównywalny efekt terapeutyczny (ale założmy, że przy niższej cenie). W takiej sytuacji wnioskowana interwencja podlega przepisom wyrażonym w art. 13 ust. 3 i musi zrównywać cenę z lekami starszej generacji.

Nie ulega wątpliwości, że porównania HTH cechują się wyższą jakością (z uwagi na mniejszą liczbę założeń, ale także mniejszy błąd, nieskumulowany z obu porównań) i są preferowane w podejmowaniu decyzji o refundacji. W tym sensie pożądane byłyby regulacje, które skłoniłyby do prowadzenia większej liczby badań (i np. zaniechania porównań vs placebo, które to porównanie rzadko bezpośrednio odpowiada na pytania stawiane w raporcie HTA). Niemniej, po pierwsze, naiwne jest oczekiwanie, że zapisy prawne obowiązujące w Polsce zmienią dostępność badań organizowanych na świecie, zaś po drugie, automatyczne odrzucanie argumentacji opartej na porównaniach pośrednich jest radykalnym rozwiązaniem daleko wykraczającym poza uznanie większego ryzyka błędu tego typu wyników oraz *de facto* ogranicza możliwość stosowania wyników badań klinicznych w HTA.

4.2.2. Cały raport czy pojedyncze porównania

Na omówioną powyżej kwestię dostępności badań porównujących z niektórymi, lecz nie wszystkimi komparatorami nakłada się jeszcze kwestia specyficznego traktowania przepisu art. 13 ust. 3 przez AOTMiT (np. AWA (Analiza Weryfikacyjna AOTMiT) 2019 [27]), tj. analizowanie zachodzenia art. 13 ust. 3 dla każdego z komparatorów odrębnie. W takim przypadku nowe leki, dla których (z etycznych powodów) prowadzono jedynie badania z innymi nowymi lekami nie mają możliwości uniknięcia interpretacji zgodnej z brzmieniem ww. artykułu.

Taka radykalna interpretacja art. 13 ust. 3, w opinii autora tych słów, nie odpowiada brzmieniu przepisu, który przy analizie zachodzenia okoliczności nakazuje rozważanie analizy klinicznej jako całości (czy ona zawiera odpowiednie badania) a nie poszczególnych porównań (Rozdział 2). Liczba mnoga użyta w art. 13 ust. 3 chyba nie sugeruje radykalnego podejścia — gdyby dostępna była tylko jedna refundowana alternatywna opcja i gdyby istniało tylko jedno duże randomizowane badanie kliniczne, które dało istotny statystycznie korzystny wynik (o ograniczeniach tego pojęcia poniżej), zapewne art. 13 ust. 3 nie byłoby stosowany.

Biorąc pod uwagę wywoływane kontrowersje, szkoda, że art. 13 ust. 3 nie jest sformułowany bardziej precyzyjnie. Nie jest wskazane, jak zdefiniowany koszt stosowania należy rozważać (czy tylko koszty leczenia czy także inne związane koszty medyczne) i jaka perspektywa powinna zostać przyjęta (płatnika, połączona, czy też jeszcze inna lub może kilka perspektyw). Nie jest wskazane, czy lista technologii,

dla których liczone są współczynniki, powinna ograniczać się do komparatorów użytych w raporcie HTA, czy może tylko komparatorów, w porównaniu do których nie ma dostatecznie silnych wyników porównań (czyli wężej), czy wreszcie obejmować wszystkie refundowane opcje (czyli znacznie szerzej). A może, skoro art. 13 ust. 3 bywa interpretowany dla każdego komparatora odrębnie, należy także rozważać wiele pojedynczych porównań z poszczególnymi lekami, w porównaniu z którymi zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3.

Co niekorzystne z punktu widzenia jakości procesu HTA, ryzyko podlegania art. 13 ust. 3 i zero-jedynkowe konsekwencje (konieczność radykalnego obniżenia ceny bez zwracania uwagi na argumenty dotyczące wyższej skuteczności wnioskowanego leku, np. tylko dlatego, że pochodzą z porównań pośrednich) mogą powodować strategiczne zawężanie listy komparatorów.

4.2.3. Istotność statystyczna

Ostatni element poprzednika art. 13 ust. 3, który może budzić wątpliwości, to stwierdzenie „*dowodzących wyższości leku [nad komparatorami]*”. W praktyce HTA w Polsce dowiedzenie wyższości rozumiane jest jako lepszy wynik leku niż komparatora w badaniu klinicznym przy odrzuceniu hipotezy zerowej o równości leku i komparatora przy dwustronnym poziomie istotności równym 5% (często określane przez sprawdzenie, czy wartość świadcząca o identycznej skuteczności, np. 1 dla ilorazu szans — OR, zawiera się w 95% przedziale ufności — 95%CI).

Do takiego podejścia, a przez to i do stosowania art. 13 ust. 3, można wystosować zastrzeżenia. Zaczynając dość techniczne — w literaturze nie jest określone, że testowanie hipotez statystycznych musi odbywać się przy poziomie istotności 5%, tj. dobór takiego progu odcięcia dla porównywania wartości p (ang. *p-value*) jest arbitralny (2004: „*what constitutes „statistical significance” is ultimately an arbitrary decision*” [28]). Co do zasady, autorzy raportu HTA mogą przyjąć inny poziom istotności (np. 10%) i przy nim rozstrzygać hipotezę o braku różnic między porównywanymi technologiami.

Patrząc na sprawę bardziej merytorycznie, dobór poziomu istotności powinien zależeć od relacji negatywnych konsekwencji obu typów błędów możliwych przy testowaniu hipotez statystycznych (tj. upraszczając, czy groźniejsze jest uznanie za lepszy leku o tej samej skuteczności co już stosowany, czy też uznanie za równie dobry leku w istocie lepszego). Mechaniczne rozstrzyganie przy ustalonym poziomie istotności nie bierze pod uwagę istotnych cech rozważanego problemu decyzyjnego.

Co ważne, dychotomizowanie podejścia w zależności od mechanicznego rozstrzygnięcia czy wartość $p < 0,05$ stoi w sprzeczności z coraz silniejszymi rekomendacjami środowiska statystyków. Stanowisko

Amerykańskiego Stowarzyszenia Statystyków wprost stwierdza: „*Scientific conclusions and business or policy decisions should not be based only on whether a p-value passes a specific threshold. Practices that reduce data analysis or scientific inference to mechanical “bright-line” rules (such as “ $p < 0.05$ ”) for justifying scientific claims or conclusions can lead to erroneous beliefs and poor decision making*”. [29] W artykule redakcyjnym Wasserstein, Schirm i Lazar (2019) konkludują wręcz: „*it is time to stop using the term “statistically significant” entirely. Nor should variants such as “significantly different,” “ $p < 0.05$,” and “nonsignificant” survive*”. [30]

Przy podejmowaniu decyzji w HTA należy uświadomić sobie, że niepewność wyników jest częścią HTA, którą trzeba zaakceptować przy podejmowaniu decyzji. Wartość $p > 0,05$ nie dowodzi, że nie ma różnic między lekami, podobnie jak wartość $< 0,05$ nie rozstrzyga z pewnością, że leki się różnią skutecznością, tj. niepewność pozostaje częścią procesu decyzyjnego także dla wartości $p < 0,05$.

Nie ma także pewności, że rozumiejący statystykę pacjent wolałby technologię, która wykazała się wartością $p < 0,05$ przy porównaniu z komparatorem. Dla zilustrowania problemów z mechanicznym podejściem do wnioskowania o przewagach wyobraźmy sobie dwa leki, o następujących 95%CI dla OR dla wyleczenia w porównaniu do obecnego leczenia. Lek A: 95%CI = (1,01; 1,02); lek B: (0,99; 2). Pomimo faktu, że uzyskany wynik dla leku B nie cechował się istotnością statystyczną (tj. wartość 1 znalazła się wewnątrz 95%CI), stanowi on lepszy wybór z punktu widzenia chorego.

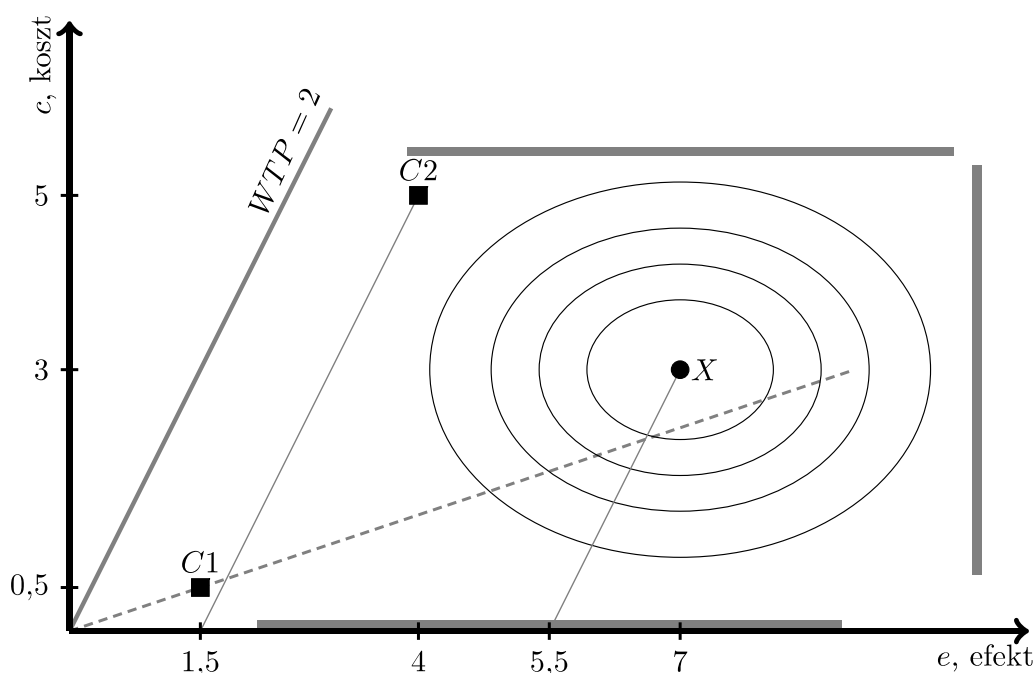
Odbiorca analiz powinien przeanalizować wyniki porównania wnioskowanego leku i komparatora oraz miary niepewności oszacowania tych wyników (także wartość p) w kontekście konsekwencji błędnych decyzji, a zapewne także — w duchu statystyki Bayesowskiej — oceny prawdopodobieństwa *a priori* tego, że analizowany lek może być skuteczniejszy (np. czy jest nową cząsteczką czy tzw. lekiem typu *me-too*).

Szczególnie w kontekście analiz ekonomicznych (a takich dotyczy art. 13 ust. 3) ważne może być pełniejsze spojrzenie na problem decyzyjny, np. jednocześnie na koszty i efekty rozważanej interwencji. Rozważmy stylizowany przykład zilustrowany na Rysunek 3. Na rynku dostępne są leki C1 i C2, stanowiące komparatory dla rozważanego leku X. Zwróćmy uwagę, że spośród C1 i C2 to C2 jest rekomendowany przy danej skłonności do płacenia decydenta (WTP, ang. *willingness to pay*), w przykładzie równej 2 (tj. daje większą korzyść netto, NB, ang. *net benefit*), ale to C1 minimalizuje CER (por. przerywana linia na wykresie).

Załóżmy, że dla leku X dostępne są jedynie wyniki porównania z lekiem C2. Na rysunku dla uproszczenia całą niepewność związaną z wynikiem tego porównania przypisano technologii X, zaznaczając szarymi

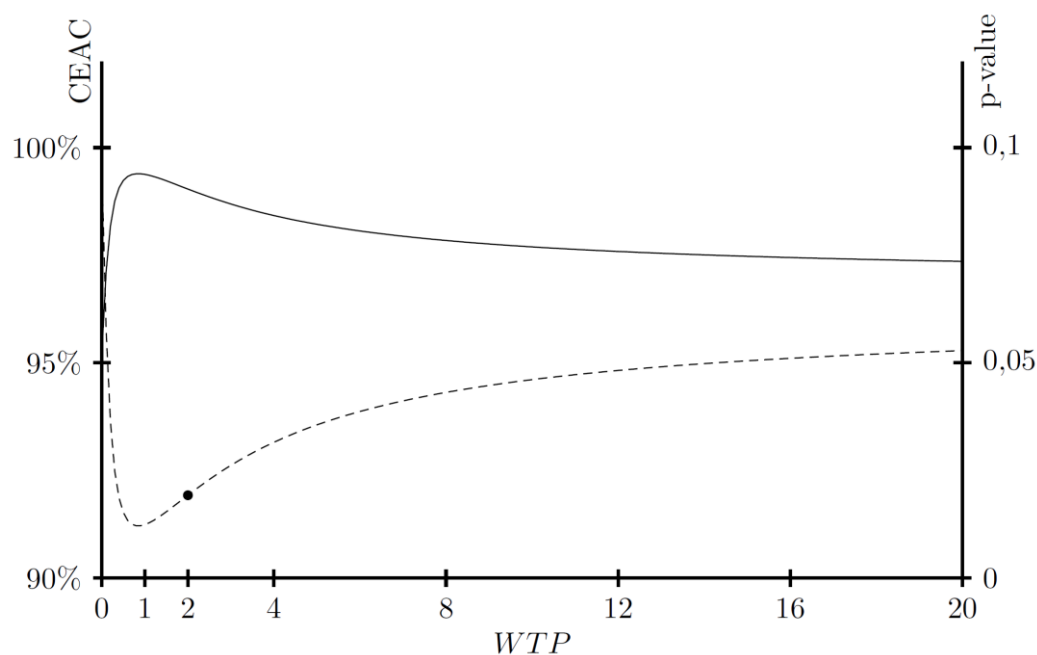
belkami 95%CI dla efektu i kosztu. Ponieważ punkt reprezentujący C2 znajduje się wewnątrz obszaru wyznaczonego przez te dwie belki, różnica między X i C2 nie jest istotna statystycznie.

Jednocześnie uwzględniając WTP decydenta, widzimy, że NB jest statystycznie istotnie większa dla X niż C2 (zaś patrząc na oszacowania punktowe X dominuje C2). Tymczasem, zwracając uwagę jedynie na nieistotność różnicy w efektach, art. 13 ust. 3 domagałby się zrównania kosztu X z kosztem C1 lub — inaczej ujmując — art. 13 ust. 3 nie dopuszcza stosowania leku X przy koszcie jak na rysunku.



RYСУNEK 3. PRZYKŁAD NR 1 – LEK X JEST BARDZIEJ SKUTECZNY I TAŃSZY NIŻ C2 (CHOĆ RÓŻNICA NIE JEST ISTOTNA STATYSTYCZNIE W KLASYCZNYM SENSIE). ŁĄCZĄC OBA TE EFEKTY LEK X DAJE WIĘKSZA KORZYŚĆ NETTO NIŻ C2 I RÓŻNICA JEST ISTOTNA STATYSTYCZNIE.

W analizach ekonomicznych istnieje paleta możliwości jednoczesnego uwzględnienia kryterium efektu i kosztu w sytuacji niepewności oszacowań, np. z wykorzystaniem tzw. krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curves*) [31, 32]. Krzywa taką dla powyższego przykładu (dla porównania X vs C2) przedstawia Rysunek 4. W tym ujęciu widać, z jak dużą pewnością można uznać X za lepsze od C2: prawdopodobieństwo, że w tym porównaniu to X jest kosztowo-efektywne (daje większą korzyść netto) przekracza wyraźnie 95%. Na wykresie przedstawiono także wartość p dla testu na równość NB. O ile te wartości przekraczają 5% dla WTP = 0 (czyli patrząc na same koszty) i WTP dążącego do nieskończoności (czyli patrząc na same efekty), to są poniżej 5% dla całego przedziału WTP obejmującego wartość 2.



RYSUNEK 4. KRZYWA AKCEPTOWALNOŚCI (CIĄGŁA LINIA, LEWA OŚ) DLA PORÓWNIANIA X VS C2 Z RYSUNEK 3 ORAZ WARTOŚĆ P DLA TESTU NA RÓWNOŚĆ KORZYŚCI NETTO (PRZERYWANA LINIA, PRAWA OŚ).

4.3. PORÓWNYWANIE KOSZTU

4.3.1. Współczynniki nieinkrementalne

Artykuł 13 ust. 3 odwołuje się do CER, tj. nieinkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności, czyli wyniku prostego podzielenia kosztu przez wartość efektu. Klasycznie w analizach kosztów-efektywności stosuje się tzw. inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Stosowanie współczynników inkrementalnych jest uzasadnione na gruncie teoretycznym [33], a dodatkowo właściwe w specyficznych warunkach w Polsce, gdzie określono dokładnie wartość progową jednostki efektu (tj. jednego QALY (liczba lat życia skorygowana o jakość), jako trzykrotność rocznego PKB *per capita*).

Założmy, że w danej chorobie stosować można jedną z n technologii (wybór jest rozłączny), gdzie koszt i efekt technologii i , $i \in \{1, \dots, n\}$, odpowiednio oznaczmy c_i oraz e_i . Jeśli dana jest wartość jednostki efektu, oznaczona przez k , to optymalnym wyborem jest technologia maksymalizująca wyrażenie $e_i \times k - c_i$ (czyli NB wyrażoną w jednostkach pieniężnych) lub $e_i - \frac{c_i}{k}$ (czyli NB wyrażoną w jednostkach zdrowia).

Założmy, że $e_2 \times k - c_2 > e_1 \times k - c_1$. Zakładając, $e_2 > e_1$ oraz $c_2 > c_1$, nierówność ta jest algebraicznie równoważna zapisowi $\frac{c_2 - c_1}{e_2 - e_1} < k$, czyli porównaniu ICER (dla technologii 2. vs 1.) z progiem k . Wybór optymalnej (maksymalizującej NB) technologii odbywa się przez analizę serii wartości ICER (dla technologii $i + 1$ vs i , przy wcześniejszym odrzuceniu technologii zdominowanych i zdominowanych w sposób uogólniony). Ten wybór optymalnej technologii nie wykorzystuje nieinkrementalnych współczynników CER (czyli ilorazów c_i/e_i) — ich wykorzystanie będzie co do zasady prowadziło do wyboru nieoptymalnych rozwiązań. [34]

Różnice między CER i ICER zilustrowano na Rysunek 5. Założmy, że dostępne są cztery technologie: T1-T4. Przyjmijmy skłonność do zapłaty $WTP=k=2$. T3 maksymalizuje NB, równą w przypadku tej technologii $5 \times 2 - 3 = 7$. Identyczny wybór byłby rekomendowany przez analizę ICER, gdyż $ICER(T2 \text{ vs } T1) = (1,5 - 1)/(3 - 1) = 0,025 < WTP$, więc optymalna jest zamiana T1 na T2. Podobnie $ICER(T3 \text{ vs } T2) = 1,5 / 2 = 0,75 < WTP$, tymczasem $ICER(T4 \text{ vs } T3) = 3 > WTP$.

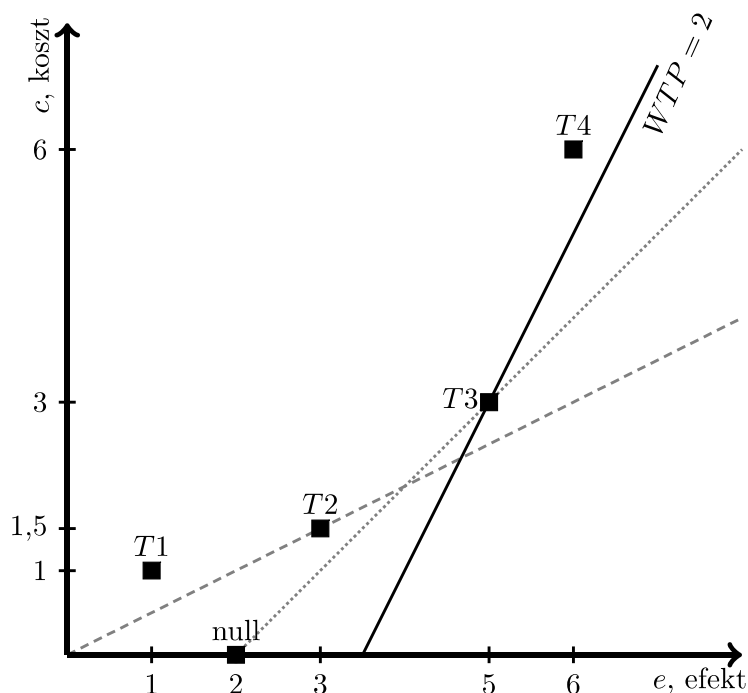
Minimalizacja CER prowadzi do wybrania T2 (oznaczone przerywaną linią na Rysunek 5). Warto zauważyć, że minimalizacja CER także nie jest równoważna wyborowi najtańszej technologii.

Kierowanie się wartością CER jest właściwym zachowaniem w przypadku porównywania niewykluczających się opcji w warunkach ograniczonego budżetu. W takim wypadku należy włączać technologie w kolejności rosnącego CER aż do wyczerpania budżetu. [34] W takim wypadku CER dla każdej z technologii (podkreślimy — niewykluczających się) odpowiada wartości ICER tej technologii w porównaniu do *opcji zerowej*, tj. technologii scharakteryzowanej przez zerowy koszt i efekt. Artykuł 13 ust. 3 jest jednak stosowany każdorazowo w kontekście konkretnego raportu HTA, tj. przy porównywaniu wykluczających się technologii medycznych.

Warto dodatkowo zauważyć, że opcja zerowa nie musi być równoważna niestosowaniu żadnego leczenia — najczęściej nieleczenie oznacza jednak niezerowy efekt (także nieleczeni pacjenci mogą żyć jakiś czas), co dodatkowo podważa stosowanie CER, nawet w kontekście porównywania niewykluczających się opcji. Na Rysunek 5 przedstawiono przykładową opcję reprezentującą brak leczenia (oznaczona *null*). T2 (minimalizująca CER) nie minimalizuje wartości ICER w porównaniu do takiej nietrywialnej opcji. Tak więc (tutaj interpretując T1-T4 jako niewykluczające się), to nie T2 powinno być włączone w pierwszej kolejności.

W literaturze pokazano, że stosowanie CER w miejsce ICER zmienia postrzeganie dostępnych wariantów [35] oraz decyzje [36]. W literaturze także wskazuje się, że to podejście inkrementalne prowadzi do optymalnego wyboru ze zbioru rozłącznych wariantów. [37, 38]

Reasumując ten fragment, wartość CER nie wydaje się odpowiadać na żadne dobrze zdefiniowane pytanie w kontekście konkretnego problemu decyzyjnego (kiedy porównywane opcje terapeutyczne wykluczają się) i trudno uzasadnić stosowanie CER jako reguły wyboru (zaznaczyć jednak należy, że np. WHO sugeruje raportowanie także współczynników nieinkrementalnych [39]). Nie widać zatem powodu, dla którego technologia wybrana wg CER powinna stanowić punkt odniesienia dla technologii, dla której spełniony jest poprzednik art. 13 ust. 3.



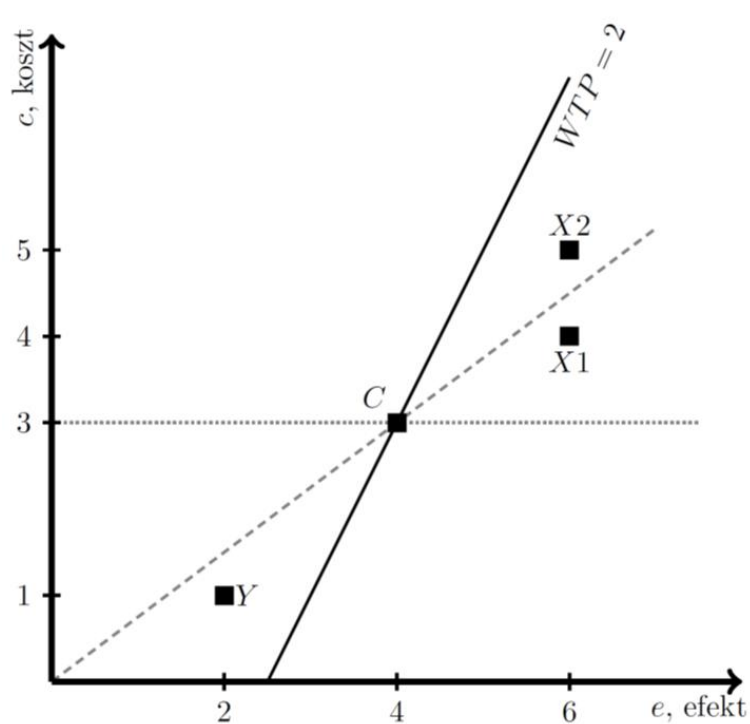
RYSUNEK 5. INKREMENTALNE I NIEINKREMENTALNE WSPÓŁCZYNNIKI KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI — PRZYKŁAD

Rozważmy jeszcze dwa proste przykłady, aby wskazać błędne decyzje generowane przez samo spojrzenie na CER i minimalizację kosztu.

Przykład 1. (Rysunek 6)

Założmy, że obecnie dostępna i stosowana jest technologia C, zaś $WTP = 2$. Niezależnie rozważamy trzy sytuacje — gdy nowa technologia reprezentowana jest przez punkt X1, X2 lub Y. Jeśli nowa technologia reprezentowana jest przez X1 lub X2, to jej stosowanie jest optymalne, gdyż zwiększa korzyść netto (punkt reprezentujący tę technologię leży na prawo od prostej o nachyleniu równym WTP i przechodzącej przez punkt C). Jeśli jednak nowa technologia spełnia przesłanki art. 13 ust. 3 (np. porównanie z C jest dane jedynie w postaci porównań pośrednich), to nie zostanie zaakceptowana z uwagi na większy koszt (w przypadku X2 dodatkowo cechuje się większym współczynnikiem CER).

Co ciekawe, jeśli nowa technologia reprezentowana jest przez punkt Y, to jej stosowanie zmniejsza korzyść netto przy rozważanym WTP, a jednak jest akceptowalne zarówno z uwagi na proste porównanie kosztów lub współczynników CER.



RYСУNEK 6. PRZYKŁAD NR 1

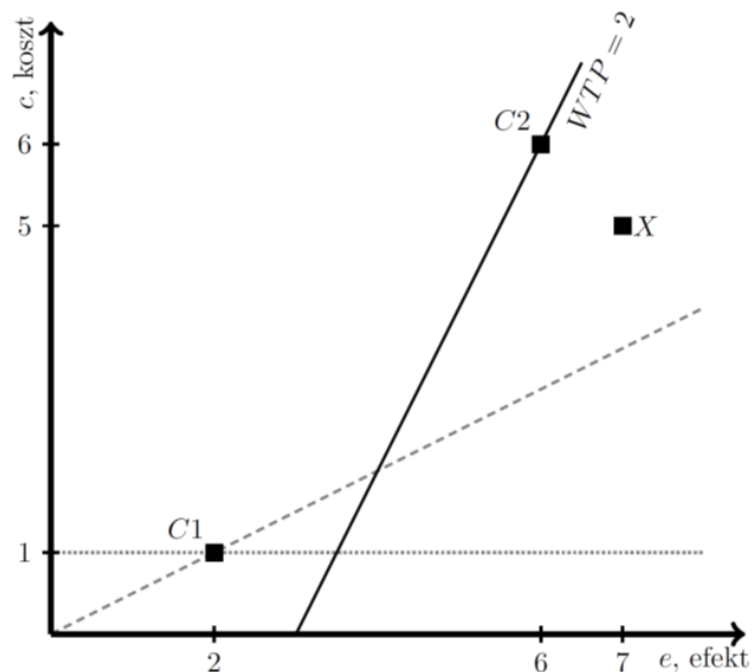
Przykład 2. (Rysunek 7)

Założmy, że obecnie dostępne i stosowane są dwie technologie: C1 i C2, zaś $WTP = 2$. Technologia C1 jest starsza i tańsza oraz mniej skuteczna. Technologia C2 została udostępniona niedawno. Wniosek dotyczy technologii X. Jako nowa technologia ma ona badania HTH z C2, lecz nie z C1. Z uwagi na fakt, że mała przewaga w skuteczności wymaga bardzo dużej próby, aby uzyskać poziom statystycznej istotności, założmy, że porównanie X z C2 nie dało statystycznie istotnej różnicy skuteczności dla żadnego z punktów końcowych. Z powodów etycznych nie przeprowadzono badania HTH z C1, choć wynik porównania pośredniego (poprzez C2 dał informację o większej skuteczności X).

Stosując art. 13 ust. 3, należy uznać zachodzenie wskazanych w nim okoliczności (brak statystycznej istotności vs C2, brak badań HTH vs C1). Brzmienie art. 13 ust. 3 domaga się radykalnego ustalenia ceny X tak, aby zrównać z ceną C1 (CER dla C1 jest mniejszy niż CER dla C2). Warto zauważyć, że radykalne odczytywanie art. 13 ust. 3 dla każdego komparatora odrębnie (a nie dla całej analizy) domagałoby się tego zrównania, nawet gdyby różnica X vs C2 była statystycznie istotna.

Tymczasem wprowadzenie X zwiększa NB w porównaniu do C1 oraz C2 (w porównaniu do C2 X jest technologią dominującą). Podkreślimy, brak statystycznej różnicy między X a C2 dla poszczególnych punktów końcowych nie oznacza, że różnica w NB musi być nieistotna statystycznie (*vide* przykład z Rysunek 3 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Dodatkowo, brak istotności statystycznej różnicy między C2 i X nie dowodzi, że technologie te są takie same! Gdyby traktować obie technologie równorzędnie, tj. abstrahować od kwestii, która z nich została pierwsza wprowadzona na rynek, większość zapewne uznałaby za bardziej rozsądne stosowanie X: interpretując wyniki w duchu Bayesowskim, prawdopodobieństwo, że jest lepszą opcją, przekracza 50% (a prawdopodobieństwo, że to C2 jest lepszą opcją, wynosi <50%). Zresztą, nawet uznając X i C2 jako równie skuteczne, opłacalne jest włączenie X przy dowolnym koszcie mniejszym od 6.

Przyznać należy, że usunięcie C1 jako komparatora z analizy zlikwidowałoby powyższe nieintuicyjne konsekwencje. Niemniej, po pierwsze, reguły rządzące decyzjami nie powinny w tak nieprzewidywalny sposób reagować na dołączenie komparatora do raportu HTA (dołączenie komparatora powinno być z punktu widzenia całego procesu pożądane lub choć obojętne). Po drugie, może zdarzyć się tak, że technologia C1 jest wciąż stosowana u znacznej części pacjentów, więc usunięcie C1 stałoby w sprzeczności z przyjętymi zasadami doboru komparatorów.



RYСУNEK 7. PRZYKŁAD NR 2

4.4. PODSUMOWANIE

Celem HTA jest dostarczanie informacji umożliwiających gospodarowanie ograniczonymi środkami w systemie ochrony zdrowia, aby uzyskiwane efekty były możliwie największe. To oczywiście nie oznacza finansowania wszystkich wnioskowanych leków (lub utrzymywania finansowania wszystkich aktualnie dostępnych). Oznacza to, z jednej strony potrzebę niepłacenia za leki, jeśli ich efekty tego nie uzasadniają, ale także płacenia za leki, które dają dodatkowe efekty (przy czym niepewność oszacowań efektu jest i pozostanie immanentną cechą w HTA). Zapisy art. 13 ust. 3 [1] i rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [4] nie wydają się przybliżać do tak zdefiniowanego celu, gdyż prowadzą do pominięcia potencjalnie istotnej części dowodów (porównań pośrednich) i wykorzystują w mechaniczny sposób (czy poziom krytyczny $< 0,05$) wątpliwe reguły ekonomiczne (podejście nieinkrementalne).

Artykuł 13 ust. 3 budzi kontrowersje — warto przemyśleć zmianę regulacji, praktyki lub co najmniej dyskusję i uzasadnienie w środowisku takiego traktowania. Decyzje oparte na mechanicznym stosowaniu statystyki, z pominięciem potencjalnie ważnych dowodów klinicznych i w oparciu o wątpliwe reguły ekonomiczne słusznie budzi wątpliwości.

Na podstawie powyższych rozważań można sformułować następujące rekomendacje. Po pierwsze, nie powinno się mechanicznie zmieniać reguł podejmowania decyzji w zależności od zautomatyzowanej

reguły. Świat nie staje się nagle inny, dlatego że wartość p przekroczyła 0,05 (podobnie jak fakt, że wartość p była $<0,05$, nie oznacza, że w decyzjach nie ma niepewności).

Po drugie, nie należy odrzucać *a priori* porównań pośrednich. Decydenci powinni rozważać dostępne dowody, akceptując niepewność i nie bojąc się podejmowania decyzji. Do decydentów należy ocena siły argumentów, przyjęcie odpowiedzialności i podjęcie decyzji bez zastaniania się mechanicznymi regułami. Niepodjęcie decyzji z uwagi na niepewność nie musi być bezpiecznym zachowaniem!

Po trzecie, niebezpieczne jest stosowanie podejścia, które dodatkowo promuje ograniczenie liczby komparatorów. Raport HTA powinien dostarczać jak najwięcej informacji o tym, jak wnioskowany lek ma się do leków obecnie dostępnych. Ocenie powinno podlegać, czy założenia tego porównania są zasadne (np. czy parametryzacja analizy ekonomicznej w scenariuszu podstawowym odpowiada wartościom zaobserwowanym w badaniach) i czy uwzględniono wszelkie źródła niepewności.

Po czwarte, wnioskowanie ekonomiczne w HTA powinno opierać się na współczynnikach inkrementalnych, które mają uzasadnienie w sytuacji wyboru między kilkoma wykluczającymi się metodami leczenia.

Po piąte — warto stosować uzasadnione reguły decydowania, spójnie je implementować, a kontrowersje co do ich brzmienia wyjaśniać w środowisku.

5. PRZYKŁADY PODEJŚCIA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI DO ART. 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI

Nieprecyzyjne brzmienie art. 13 ust. 3 prowadzi do rozbieżności w interpretacji (Analitycy przygotowujący AWA, Prezes AOTMiT) zasadności/braku zasadności zastosowania zapisów ww. normy prawnej. Występowanie rozbieżności prowadzi do braku przejrzystości procesów poprzez różne stosowane techniki analityczne lub niespójne wnioskowanie pomiędzy wnioskami.

Zaprezentowane w dalszej części rozdziału przykłady zostały wybrane przez każdą z firm HTA na podstawie własnych doświadczeń w ramach procesów oceny wniosków refundacyjnych oraz za zgodą firm wnioskujących (co jest niezbędne do przekazania niezbędnych danych do instytucji publicznych). **W ramach wyboru, każda z firm przedstawiła przykłady procesów w celu wskazania niespójności w interpretacji lub metodyce AOTMiT.**

Zidentyfikowane niespójności pomiędzy zleceniami występują w odniesieniu do :

1. dostępności RCT,
2. podejścia do wykorzystania porównania pośredniego w ocenie skuteczności terapii wnioskowanej,
3. konieczności wykazania przewagi wobec wszystkich dostępnych komparatorów,
4. przyjętej metodyki obliczeń ceny wynikającej z art. 13 ust. 4,
5. horyzontu obliczeń dla ceny wynikającej z art. 13 ust. 4,
6. podejścia do oceny technologii na podstawie porównania z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz placebo (PLC) ,
7. sposobu wykazania przewagi pomiędzy technologiami (rodzaj punktów końcowych)
8. zasadności obowiązywania art. 13 ust. 3 w odniesieniu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Należy również podkreślić, że organy Agencji w sposób niejednorodny podchodzą do podstawy stosowania prawa, interpretując sytuację faktyczną zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji lub odnosząc się do §5 pkt. 6 aktu wykonawczego do ustawy - rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu².

Warto przy tym zaznaczyć, że ww. rozporządzenie Ministra Zdrowia wskazuje, że w przypadku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, załączona do wniosku refundacyjnego analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

W Aneksie (Tabela 2) przedstawiono podejście AOTMiT do zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Tabela 1 przedstawia skrótove informacje nt. zidentyfikowanych obszarów niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szczegółowa charakterystyka przykładów została przedstawiona w kolejnych rozdziałach.

TABELA 1. ZIDENTYFIKOWANE OBSZARY NIEZGODNOŚCI/NIEDOPRECYZOWANIA ZAPISÓW ART. 13 UST. 3 USTAWY RO REFUNDACJI

Substancja czynna	Czy zachodzą okoliczności art. 13 ust 3?		Obszary niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji									
			konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		oczekiwany sposób wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		ocena/brak alternatywnej technologii medycznej		wykorzystanie porównania pośredniego z udziałem RCT		Inne	
	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP
Ibrutynib [40]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	-	-	Szacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 4	-
Kabazytaksel [41]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	Brak badań bezpośredniego porównujących ocenioną technologię z wybranymi komparatorami	-	Zastrzeżenia dotyczące przyjętego w analizie horyzontu czasowego	-
Rybocyklib 2018 [42]	TAK	NIE/TAK	Brak RCT wykazujących wyższość technologii	RCT wykazujące wyższość technologii tylko dla 1 komparatora	-	-	-	-	-	-	-	-
Infliksymab 2018 [43]	NIE	NIE	-	-	-	-	„brak alternatywnej technologii medycznej” gdy dostępne BSC		-	-	-	-
Okrelizumab [44]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	Wyższość wykazano w oparciu o metaanalizę sieciową z zastosowaniem zidentyfikowanych badań RCT		Szacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 4	-
Ustekinumab [45]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	Brak refundowanego komparatora	-	-	Zastrzeżenia dotyczące przyjętego w analizie horyzontu czasowego	-
Wandetanib 2018 [46]	NIE	NIE	-	-	Wykazano przewagę w odniesieniu do zastępczego punktu końcowego – PFS (I-rz.)		„brak alternatywnej technologii medycznej” – porównanie z BSC (które w tym przypadku stanowiło PLC)		-	-	-	-
Enzalutamid 2018 [47]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	Przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólne ramie referencyjne		W uwagach do AWA wskazywano na niepoprawne nazywanie ceny z art. 13. ceną progową, a także na brak zasadności w porównywaniu tych cen.	
Folitropina delta 2018 [48]	TAK	NIE	Brak RCT wykazujących wyższość technologii	RCT wykazujące wyższość technologii tylko dla 1 komparatora	-	-	-	-	-	-	-	-

Substancja czynna	Czy zachodzą okoliczności art. 13 ust 3?		Obszary niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji									
			konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		oczekiwany sposób wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		ocena/brak alternatywnej technologii medycznej		wykorzystanie porównania pośredniego z udziałem RCT		Inne	
	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP
Bebilon Pepti 1 Syneo 2018 [49]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	-	-	Zasadne zastosowanie przepisów art. 13. Ust. 3 do ŚSSPŻ	
Tetrabenazyna 2017 [50]	NIE	NIE	-	-	-	-	„brak alternatywnej technologii medycznej” - przewaga wobec PLC, brak przewagi wobec BSC		-	-	-	-
Kryzotynib 2017 [51]	TAK	TAK	-	-	-	-	Brak RCT – populacja ultrazadka		-	-	-	-
Wenetoklaks 2017 [17]	TAK	TAK	-	-	-	-	Brak porównania z BSC		-	-	Szacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 4	-
							-	We wskazaniu brak jest aktywnego leczenia				
Testosteron 2017[52]	TAK	TAK	-	-	Porównanie na podstawie 2 surogatowych PK – IS przewaga wykazana wyłącznie w 1 z nich	-	-	-	-	Brak RCT bezpośrednio porównujących skuteczność	Nieprawidłowo wyliczona CZN	
Fingolimod ^a 2017 [53]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Analitycy oszacowali cenę maksymalną wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR na podstawie ustawy, jako aktu nadrzędnego do rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. Policzone cenę uwzględniając wyłącznie koszt leku.
Apomorfina 2017 [54]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	W odpowiedzi na AWA wskazano porównanie vs. technologia, która pojawiła się w na WLR po złożeniu wniosku. W RP: przytoczono oszacowanie Agencji zawarte w AWA, tj. Cena z art. 13 UoR to kalkulacja uwzględniająca koszt leku vs. koszt leku
Iksekizumab 2017 [55]	NIE/TAK	NIE	Brak RCT w podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy	Przedstawiono RCT wskazujące na skuteczność	-	-	-	-	-	-	-	-

Substancja czynna	Czy zachodzą okoliczności art. 13 ust 3?		Obszary niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji									
			konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		oczekiwany sposób wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		ocena/brak alternatywnej technologii medycznej		wykorzystanie porównania pośredniego z udziałem RCT		Inne	
	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP
Pertuzumab 2017[56]	NIE	NIE	-	-	Wykazanie przewagi na podstawie pCR jest wystarczające do wykazania wyższości technologii wnioskowanej		-	-	-	-	-	-
Kryzotynib 2017 [57]	NIE	NIE	-	-	Wykazanie przewagi na podstawie PFS jest wystarczające do wykazania wyższości technologii wnioskowanej		-	-	-	-	-	-
Prątki BCG 2017 [58]	TAK	NIE	-	-	Nie wykazano różnic w skuteczności	Wykazano przewagę w skuteczności	-	-	-	-	-	-
Inhibitor alfa-1-proteinazy 2017 [59]	NIE	NIE	-	-	PK dla którego wykazano przewagę IS – ryzyko wystąpienia nawrotu choroby		Porównanie z BSC (które w tym przypadku stanowiło PLC) – odpowiedni komparator		-	-	-	-
Adalimumab 2017 [60]	NIE	NIE	-	-	-	-	Porównanie z PLC – odpowiedni komparator		-	-	-	-
Torasemid 2017 [61]	TAK	NIE	-	-	Konieczność wykazania przewagi w odniesieniu do I-rz. PK testowanego w RCT typu <i>superiority</i>		-	-	-	-	-	-
Enzalutamid 2017 [62]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	Brak RCT bezpośrednio porównujących skuteczność		-	-
Ekulizumab 2016 [63]	TAK	TAK	-	-	-	-	„brak aktywnego komparatora”	-	-		-	-
			-	-	-	-	Brak porównania z BSC – BSC uznane za odpowiedni komparator		-	-	-	-
PKU Gel 2016 [64]	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	Zapisy art. 13 ust. 3 nie mają zastosowania do ŚSSPŻ	
Octan ulipry-stalu 2016 [65]	NIE	NIE	-	-	Wykazanie przewagi w I-rz. PK		Wykazanie przewagi nad PLC		-	-	-	-
Styrypentol 2016 [66]	NIE/TAK	NIE/TAK	Konieczność wykazania wyższości technologii względem wszystkich komparatorów		-	-	-	-	-	-	-	-

Substancja czynna	Czy zachodzą okoliczności art. 13 ust 3?		Obszary niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji									
			konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		oczekiwany sposób wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		ocena/brak alternatywnej technologii medycznej		wykorzystanie porównania pośredniego z udziałem RCT		Inne	
	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP
Dabrafenib+ trametynib [67]	NIE*	NIE*	-	Odniesienie wyłączenie do badań dla komparatorów w 1. Linii	-	-	-	-	-	-	-	-
	TAK**	ND**			-	-	-	-	-	-	-	-
Adalimumab [68]	NIE	?	-	-	-	-	Brak aktywnego komparatora	Jednoznaczne wskazanie alternatywnej technologii medycznej jest utrudnione	-	-	-	-
Niwolumab [69]	NIE/TAK	NIE	Brak badań dla subpopulacji BRAF i 2. linii leczenia	Porównanie z najtańszym komparatorem jest wystarczające	-	-	-	-	-	-	-	-
Pembrolizumab [70]	TAK*	TAK*	-	-	-	-	-	-	Przeprowadzono porównanie pośrednie		-	-
	?	NIE**	-	-	Wyniki IS uzyskano w populacji ogólnej	Wykazanie wyższość wnioskowanej technologii	-	-	-	-	-	-
Infliksymab [71]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	Przeprowadzono porównanie pośrednie		-	-
Kwas kargluminowy [72]	NIE	NIE	-	-	-	-	Brak refundowanego komparatora		-	-	-	-
Budezonid [73]	TAK	TAK	-	-	-	-	-	-	-	-	Obliczając CZN leku z art. 13 ust. 3 uwzględniono jedynie koszt zastosowania leków steroidowych. (kosztu leczenia z wykorzystaniem leku (...)) vs. koszt leczenia lekami steroidowymi.	
Symeprewir [74]	NIE/TAK	TAK	-	-	-	-	Brak komparatora / wpisanie nowego leku na WLR po złożeniu wniosku	Brak RCT / Brak porównania z lekiem, który został wpisany na WLR po złożeniu wniosku	-	-	-	-

Substancja czynna	Czy zachodzą okoliczności art. 13 ust 3?		Obszary niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji									
			konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		oczekiwany sposób wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		ocena/brak alternatywnej technologii medycznej		wykorzystanie porównania pośredniego z udziałem RCT		Inne	
	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP
Bedakilina [75]	NIE	TAK	-	-	-	-	Porównanie z PLC – dostępne RCT	Porównanie z PLC – AKL nie zawiera RCT dowodzących wyższości	-	-	-	-
Kabozantynib [76]	NIE	TAK ?	-	-	-	-	Porównanie z BSC – „nie istnieje alternatywna refundowana technologia”	Istnieją alternatywne technologie	-	-	-	-
Pregabalina [77]	?	TAK	-	-	-	-	-	-	-	-	Obliczenia cen progowych zgodne między AWA i RP. W RP dodatkowo obliczono ceny zgodnie z art. 13 jednak dane zostały zaczerpnięte	
Adrenalina [78]	NIE	TAK	-	-	-	-	„nie istnieje alternatywna refundowana technologia”	Brak badań dowodzących wyższości technologii and komparatorem	-	-	-	-
Teryflunomid [79]	TAK	NIE	-	-	Ocena satysfakcji z leczenia nie była l-rz. PK	Wykazana przewaga w RCT	-	-	-	-	-	-
Symeprewir [80]	NIE/TAK	NIE/TAK	W odniesieniu do części komparatorów zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3		-	-	-	-	-	-	-	-
Saksagliptyna/metformina [81]	TAK	NIE	Odniesienie do poszczególnych komparatorów	Odniesienie do całości zlecenia	-	-	-	-	-	-	Wyniki dla obliczeń ceny progowej nie różnią się.	
Infliksymab [82]	NIE	TAK	Wykazanie wyższości nad co najmniej jednym komparatorem	Brak wykazanej wyższości wobec komparatorów (wymienione wszystkie)	-	-	-	-	-	-	-	-

Substancja czynna	Czy zachodzą okoliczności art. 13 ust 3?		Obszary niezgodności/niedoprecyzowania zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji									
			konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		oczekiwany sposób wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		ocena/brak alternatywnej technologii medycznej		wykorzystanie porównania pośredniego z udziałem RCT		Inne	
	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP	AWA	RP
Rytuksymab [83]	TAK	TAK	-	-	Wykazano przewagę technologii w I-rz., ale surogatowym PK	W AKI brak RCT dowodzących wyższości technologii	-	-	-	-	-	-
Nepafenak [84]	?	TAK	-	-	-	-	-	-	Brak informacji	niewystarczające	-	-

*1. linia leczenia; **2. linia leczenia; ? – brak odniesienia/zaistnienie okoliczności art. 13 ust 3 trudne do wskazania, a-populacja SOT

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji; RP – Rekomendacja Prezesa; Agencji PK – punkt końcowy; IS – istotne statystycznie; WLR – wykaz leków refundowanych

5.1. ANALIZA PRZYPADKÓW

5.1.1. Niekonsekwencja w podejściu do konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora

Niekonsekwencja w podejściu do konieczności wykazania przewagi w odniesieniu do co najmniej jednego komparatora		
Rybocyklikb	Zaawansowany rak piersi	budzi zastrzeżenia [AWA/RP]
Symeprewir	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C	budzi zastrzeżenia [AWA/RP]
Styrypentol	Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt	budzi zastrzeżenia [AWA/RP]
Infliksymab	Umiarkowana i ciężka postać łuszczycy plackowatej	nie budzi zastrzeżeń [AWA] / budzi zastrzeżenia [RP]
Saksagliptyna /metformina	Cukrzyca typu 2	budzi zastrzeżenia [AWA] / nie budzi zastrzeżeń [RP]
Iksekizumab	Umiarkowana i ciężka postać łuszczycy plackowatej	budzi zastrzeżenia [AWA] / nie budzi zastrzeżeń [RP]
Folitropina delta	Kontrolowana stymulacja jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków	budzi zastrzeżenia [AWA] / nie budzi zastrzeżeń [RP]
Niwolumab	Czerniak skóry lub błon śluzowych	budzi zastrzeżenia [AWA] / nie budzi zastrzeżeń [RP]
Dabrafenib + trametynib	Czerniak	budzi zastrzeżenia [AWA] / nie budzi zastrzeżeń [RP]

Zgodnie z treścią ustawy o refundacji, okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, mają miejsce w sytuacji, gdy analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad refundowanymi technologiami medycznymi. Nie określono jednak precyzyjnie, czy dla niezachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 wystarczające jest wskazanie badań RCT dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad przynajmniej jedną technologią opcjonalną, co w konsekwencji prowadzić może do rozbieżnego podejścia analityków oraz Prezesa Agencji.

Analiza praktyki AOTMiT wskazuje na brak konsekwencji w odniesieniu do stosowania powyższych zapisów w odniesieniu do zleceń, w których wnioskodawca ubiegał się objęcie refundacją technologii medycznej.

Przykłady:

- W przypadku rybocyklikbu wskazuje się, że pomimo wykazania przewagi w badaniu RCT w odniesieniu do porównania RBC+LET vs PLC+LTR, nie udowodniono przewagi dla porównania RBC+LET vs TMX,

a tym samym **zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w odniesieniu do drugiego z porównań. [42]

- W AWA dla symeprewiru, Agencja oceniała zachodzenie ww. okoliczności oddzielnie w odniesieniu do każdej technologii opcjonalnej. W konsekwencji, pomimo wykazania w ramach badania RCT wyższości ocenianej interwencji (symeprewir + PR) nad refundowanym komparatorem (PR), Agencja uznała, że **zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w odniesieniu do pozostałych technologii opcjonalnych (telaprewir + PR; boceprewir + PR). [80]
- W AWA dla styrypentolu, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 w przypadku porównania z terapią VPA+CLB (wykazano wyższość ocenianej interwencji nad VPA+CLB w ramach badania RCT), natomiast w związku z brakiem badań RCT dla porównania z pozostałymi komparatorami (TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB) uznano, że w odniesieniu do tych komparatorów **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3. [66]

Brak konsekwencji potwierdzają np. AWA oceniająca istekizumab w leczeniu łuszczycy plackowatej. Pomimo braku badań *head-to-head* z częścią komparatorów nie stwierdzano zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przykłady:

- Iksekizumab w leczeniu łuszczycy plackowatej: zdaniem Prezesa Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust., pomimo że w analizie nie przedstawiono badań RCT względem niektórych komparatorów (adalimumab) [55];

Zaobserwować można również odmienne podejście prezentowane przez analityków Agencji w porównaniu do Prezesa Agencji.

Przykłady:

- Infliksymab w leczeniu łuszczycy plackowatej. Zgodnie z interpretacją Analityków AOTMiT "w rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne wykazujące w bezpośrednim porównaniu wyższość leku wnioskowanego nad co najmniej jednym refundowanym komparatorem, tj. etanerceptem" (wyróżnienia własne, podobnie w innych przywoływanych fragmentach). Pomimo to, Prezes Agencji wskazuje, że „Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach (adalimumab, ustekinumab, etanercept), w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

W konsekwencji, Prezes wskazuje dalej, że „w związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, obliczono maksymalną cenę zbytu netto, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami jest równa zero”. [82]

- W przypadku folitropiny delta w AKL przedstawiono wyniki badania RCT, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ww. substancji z folitropiną alfa. W AWA wskazuje się, że „w związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami **zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji”. Jednocześnie argumentacja Prezesa Agencji wskazuje, że „w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono randomizowane badanie kliniczne ESTHER-1 bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię z folitropiną alfa. W badaniu wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, wobec czego **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych dla porównania folitropiny delta z pozostałymi alternatywnymi technologiami, w związku z czym nie ma możliwości wnioskowania w zakresie różnic w skuteczności pomiędzy tym substancjami.” [48]
- W odniesieniu do niwolumabu analitycy wskazali, że **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ponieważ nie było dostępne badanie RCT wykazujące wyższość NIVO nad WEM w pierwszej linii leczenia oraz NIVO nad IPI w drugiej linii leczenia. Prezes Agencji zwrócił jednak uwagę na fakt, że „wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad DAK (która jest najtańszą technologią we wnioskowanym wskazaniu)”, zmieniając tym samym interpretację Analitików Agencji. [69]

5.1.2. Niekonsekwencja w oczekiwanym sposobie wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem

Niekonsekwencja w oczekiwanym sposobie wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		
Torasemid	Pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca	Wykazanie poprawy w zakresie jakości życia nie jest wystarczające (drugorzędowy punkt końcowy) [AWA]
Testosteron	Hipogonadyzm męski	Wykazanie przewagi na podstawie surogatowych punktów końcowych – niewystarczające [AWA]
Prątki BCG	Rak pęcherza moczowego	<p>Przedstawione dane (ryzyko nawrotu choroby) nie są wystarczające do stwierdzenia wyższości technologii nad komparatorem [AWA]</p> <p>Przedstawione dane (ryzyko nawrotu choroby) są wystarczające do stwierdzenia wyższości technologii nad komparatorem (w ograniczonej populacji) [RP]</p>

Niekonsekwencja w oczekiwanym sposobie wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem		
Teryflunomid	Stwardnienie rozsiane	Ocena satysfakcji z leczenia jest niewystarczająca [AWA] / Przedstawione dane są wystarczające do stwierdzenia wyższości technologii nad komparatorem [RP]
Rytuksymab	Chłoniaki nieziarnicze	Wykazano przewagę w surogatowym punkcie końcowym (stężenie minimalne C _{trough}) [AWA] / brak RCT dowodzących wyższości technologii [RP]
Wandetanib	Agresywny i objawowy, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy	Przedstawione dane (PFS) są wystarczające do stwierdzenia wyższości technologii nad komparatorem [AWA/RP]
Kryzotynib	Niedrobnokomórkowy rak płuc	Przedstawione dane (PFS) są wystarczające do stwierdzenia wyższości technologii nad komparatorem [AWA/RP]
Pertuzumab	Przedoperacyjne leczenie raka piersi	Przedstawione dane (pCR, SR) są wystarczające do stwierdzenia wyższości technologii nad komparatorem [AWA/RP]
Infliksymab	Choroba Leśniowskiego - Crohna	Wyniki istotne statystycznie uzyskano w populacji ogólnej [AWA]

Brzmienie art. 13 ust. 3 odnosi się do sytuacji, w których nie przedstawiono badań RCT wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem. Ustawodawca nie sprecyzował jednak sposobu wykazania „wyższości”.

Nieprecyzyjne sformułowanie pojęcia „wyższości” prowadzi do braku spójności w odniesieniu do zasadności/braku zasadności zastosowania art. 13 ust. 3.

Przykłady:

- W AWA dla torasemidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego, Analitycy Agencji uznali, że **zachodzą** okoliczności Art. 13, gdyż wniosek o przewadze torasemidu nad komparatorem (furosemidem) w analizie klinicznej został wyciągnięty w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego (jakości życia) nie wskazując, że w badaniu testowano hipotezę typu *superiority* dla tego punktu końcowego. Zgodnie z przedstawioną w ww. dokumencie interpretacją analityków Agencji, warunek wykazania wyższości ocenianej technologii spełniony jest wówczas, gdy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, w którym testowano hipotezę typu *superiority* i wykazano przewagę ocenianego leku względem komparatora dla I rzędowego punktu końcowego. Jednocześnie Prezes stwierdził, że „AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. [61] Powyższa interpretacja Agencji nie wynika jednak ani z rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r., ustawy o refundacji ani też z wytycznych AOTMiT 2016.

- Niekonsekwencje w interpretacji zachodzenia okoliczności art. 13 przez AOTMiT można zaobserwować na przykładzie oceny wniosku refundacyjnego dla produktu teryflunomid w leczeniu stwardnienia rozsianego, gdzie w ramach AWA analitycy Agencji stwierdzili **zachodzenie** okoliczności art. 13 ust. 3. Wnioskodawca odniósł się do ww. zarzutu argumentując dostępnością wyników badań RCT wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem w kwestionariuszu TSQM – dotyczącego wygody stosowania. „*Jednakże w opinii analityków Agencji art. 13 ust. 3 i 4 Ustawy o refundacji ma zastosowanie ze względu na fakt, iż ocena satysfakcji z leczenia w kwestionariuszu TSQM (...) nie była pierwszorzędowym PK badania TENERE oraz fakt, iż badanie Prosser 2003 (do którego odniósł się składając wniosek) nie dotyczyło wnioskowanej technologii.*” Z opinią przedstawioną w AWA nie zgodził się Prezes Agencji, który w Rekomendacji stwierdził wykazanie wyższości ocenianej interwencji i tym samym **niezachodzenie** okoliczności art. 13. ust. 3. [79]
- W przypadku wandetanibu, zarówno analitycy, jak i Prezes Agencji są zgodni co do **niezachodzenia** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Prezes Agencji argumentuje decyzję dostępnością RCT udowadniającego wyższość technologii nad BSC. Warto przy tym zaznaczyć, że badaniem RCT przedstawionym przez wnioskodawcę było badanie porównujące VAN i PLC (ponieważ w każdej z grup dodatkowo chorzy otrzymywali BSC, grupę PLC utożsamiać należy z BSC). W AWA odnaleźć można bardziej specyficzną argumentację, wskazującą, że wykazana przewaga odnosi się do zastępczego punktu końcowego – przeżycia wolnego od progresji (PFS) będącego pierwszorzędowym punktem. Warto przy tym zaznaczyć, że w badaniu VAN vs PLC nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania wnioskowanej technologii na OS. [46]
- Wyższość terapii skojarzonej z udziałem pertuzumabu nad terapią bez udziału pertuzumabu została udowodniona w odniesieniu do surogatowego punktu końcowego – pCR (I-rzędowy punkt końcowy). Jak podkreślono w AWA w zakresie punktów końcowych istotnych z punktu widzenia pacjenta tj. EFS i OS nie uzyskano jednoznacznych dowodów. Należy podkreślić, że zarówno analitycy, jak i Prezes argumentują **niezachodzenie** okoliczności art. 13 ust. 3 w związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę RCT wykazującego przewagę wnioskowanej terapii, uznając tym samym poprawę w zakresie pCR za wystarczającą. [56]
- Przykład rozbieżności pomiędzy analitykami Agencji, a Prezesem zaobserwować można w odniesieniu do oceny prątków-BCG. Na podstawie dostępnego badania RCT porównującego dwa szczepy prątków BCG analitycy ocenili, że „*w związku z brakiem różnic w zakresie skuteczności porównywanych interwencji (...), w opinii analityków Agencji **spełnione są** okoliczności, o których mowa w art. 13.*” Przedstawione w AWA wyniki badania RCT wskazują, że jedynie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby zaobserwowano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii.

Odmiennej opinię prezentuje Prezes wskazując, że „uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym w populacji pacjentów z rakiem brodawczakowym wykazano przewagę ocenianej technologii nad komparatorem (...). Tym samym **nie zachodzą** przesłanki określone art. 13 ww. ustawy.” Należy jednak podkreślić, że Prezes odnosi się do węższej populacji, niż wnioskowana (rak brodawczakowy [RP] vs nieinwazyjny rak nabłonkowy pęcherza moczowego [AWA]). [58]

5.1.3. Niekonsekwencja w ocenie alternatywnej technologii medycznej refundowanej w ocenianym wskazaniu – w tym podejście do BSC oraz PLC

Niekonsekwencja w ocenie alternatywnej technologii medycznej refundowanej w ocenianym wskazaniu		
Ekulizumab	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy	BSC stanowi odpowiedni komparator [AWA/RP]
Wenetoklaks	Przewlekła białaczka limfocytowa	BSC stanowi odpowiedni komparator [AWA] / brak RCT dla porównania z komparatorem „we wnioskowanym wskazaniu brak jest aktywnego leczenia” [RP]
Infliksymab	Choroba Leśniowskiego - Crohna	BSC nie stanowi odpowiedniego komparatora – „brak refundowanego komparatora” [AWA/RP]
Kabozantynib	Rak rdzeniasty tarczycy	Porównanie z BSC: „nie istnieje alternatywna refundowana technologia” [AWA] / istnieją alternatywne technologie [RP]
Inhibitor alfa-1-proteinyazy	Niedobór inhibitora alfa-1-proteinyazy oraz rozedma płuc	BSC (PLC) stanowi odpowiedni komparator [AWA/RP]
Wandetanib	Przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy	BSC (PLC) stanowi odpowiedni komparator [AWA/RP]
Adalimumab	Zapalenie błony naczyniowej oka	PLC stanowi odpowiedni komparator
Octan uliprystalu	Leczenie przedoperacyjne dorosłych kobiet z objawami mięśniaków macicy	PLC stanowi odpowiedni komparator
Tetrabenazyna	Umiarkowana lub ciężka dyskieneza późna	PLC stanowi odpowiedni komparator [AWA/RP]
Bedakilina	Wielolekooporna gruźlica płuc	PLC stanowi odpowiedni komparator [AWA] / PLC nie stanowi odpowiedniego komparatora [RP]
Adalimumab	Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych	Brak aktywnego komparatora [AWA] / Jednoznaczne wskazanie alternatywnej technologii jest utrudnione [RP]
Adrenalina	Ostre reakcje alergiczne wywołane przez pokarmy, leki, ukąszenia, bądź inne alergen; anafilaksja samoistna	„nie istnieje alternatywna refundowana technologia” [AWA] / brak badań dowodzących wyższości technologii nad komparatorem [RP]
Symeprewir	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C	Brak komparatora → wpisanie nowego leku na WLR po złożeniu wniosku refundacyjnego [AWA] / Brak RCT → brak porównania z nowo wpisanym lekiem [RP]

Niekonsekwencja w ocenie alternatywnej technologii medycznej refundowanej w ocenianym wskazaniu		
Kryzotynib	Niedrobnokomórkowy rak płuc	Analitycy Agencji podtrzymują opinię o zachodzeniu okoliczności wskazanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [AWA] / W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności [RP]

Analizując AWA oraz RP odnaleźć można przykłady na różne podejście analityków oraz Prezesa do zasadności porównania wnioskowanej technologii medycznej z BSC.

Przykłady:

- Zarówno w AWA, jak i RP dla infliksymabu, ocenianego w 2018 r. w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna uznano, że *"w związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii Analityków **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji"*. Podkreślić należy jednak, że jednocześnie w części dokumentu odnoszącego się do refundowanych technologii medycznych, Agencja wskazuje, że leki stosowane w ramach BSC są refundowane, tj. leki zawierające merkaptopurynę, azatioprynę, metotreksat oraz sulfasalazynę dostępne są w ramach refundacji aptecznej, natomiast leki zawierające infliksymab oraz adalimumab są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, przy czym ich stosowanie w ramach leczenia podtrzymującego ograniczone jest do ciężkiej, czynnej postaci choroby (z wyjątkiem pacjentów z obecnością przetok okołoodbytowych). [85]
- W przypadku tetrabenazyny (TBZ) ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o trzy badania randomizowane typu *cross-over*, gdzie porównywano TBZ vs PLC oraz 3 badania jednoramienne. Zarówno analitycy, jak i Prezes wskazują, że *„Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał wyższość wnioskowanej interwencji nad PLC, natomiast nie wykazał wyższej skuteczności klinicznej TBZ wobec BSC. Jednak w związku z faktem, że żadne preparaty zaliczane do BSC nie są refundowane w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”* [50]

Odmienne stanowisko prezentowane jest w przypadkach, w których Agencja uznaje, że porównanie z BSC jest wystarczające.

Przykłady:

- Analitycy Agencji w odniesieniu do inhibitora alfa-1-proteinazy wskazują, że *„w związku z wykazaniem przewagi leku nad BSC w zakresie skuteczności w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji”*. Prezes nie odnosi się do uwzględnionego

w analizie komparatora, a wskazuje, że „Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.” [59] Należy przy tym zaznaczyć, że badania uwzględnione w analizie porównywały skuteczność/bezpieczeństwo wnioskowanej technologii A1PI+BSC vs PLC+BSC, a więc *de facto* przewaga technologii wykazana została względem placebo.

- W odniesieniu do wenetoklaksu, w AWA **zachodzenie** okoliczności art. 13 ust. 3 argumentowano brakiem badań RCT porównujących VEN z BSC (przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe uwzględniały wyłącznie badania jednoramienne). Prezes wskazując na **zachodzenie** okoliczności art. 13 ust. 3 odnosi się do braku randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii na refundowanym komparatorze, nie mniej jednak podkreśla, że „we wnioskowanym wskazaniu brak jest aktywnego leczenia, a pacjenci z obu ramion mieli zapewnioną opiekę paliatywną. Dlatego też nie jest możliwe wskazanie ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”. [17]

Analiza AWA oraz RP wskazała również na brak konsekwencji w ocenie porównania terapii wnioskowanej z placebo. Odnaleziono zarówno przypadki, gdy badania RCT wykazujące wyższość technologii względem PLC zostały uznane za wystarczające do braku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 jak i sytuacje, gdy takie porównanie okazało się niewystarczające.

Przykłady:

- W przypadku adalimumabu podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa stanowiły dwa badania randomizowane (ADA+BSC vs PLC+BSC) oraz jedno badanie jednoramienne, będące kontynuacją ww. badań RCT. „W opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości produktu do placebo, w obu ramionach istniała możliwość otrzymywania prednizonu i maksymalnie 1 leku immunosupresyjnego”. Prezes, podobnie jak w przypadku inhibitora alfa-1-proteinazy, nie odnosi się do technologii stanowiącej ramię kontrolne, a wskazuje jedynie, że „AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne (RCT) dowodzące wyższości wnioskowanego produktu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. [60]
- Analiza AWA dla octanu uliprystalu wskazuje, że „w związku z wykazaniem przewagi nad placebo w pierwszorzędowych punktach końcowych randomizowanego badania PEARL I w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji”, a zatem PLC w tym przypadku zostało uznane za odpowiedni komparator. Jednocześnie Prezes decyzję o niezachodzeniu okoliczności

o których mowa w art. 13 argumentuje brakiem refundowanego komparatora. Analiza przypadku wskazuje, że pomimo tożsamesgo efektu (zarówno analitycy Agencji, jak Prezes uważają, że przesłanki art. 13 3 **nie zachodzą**) zaobserwować można odmienną argumentację. [65]

- Rozbieżne podejście do uwzględnienia PLC jako komparatora odnaleźć można w AWA i RP dla technologii bedakilina. Analiza kliniczna uwzględniała dwa badania RCT (porównujące BED + leczenie podstawowe vs PLC + leczenie podstawowe), oraz jedno badanie prospektywne i jedno badanie retrospektywne, w których nie było ramienia kontrolnego. Analitycy Agencji stwierdzili, że „AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości leku w skojarzeniu ze schematem podstawowym nad schematem podstawowym, czyli technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w związku z czym **nie zachodzą** okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji”. W opinii Prezesa nie zostały przedstawione takie badania, w związku z czym okoliczności art. 13 ust. 3 **zachodzą**. [75]

W przypadku bardzo specyficznych populacji przeprowadzenie badań RCT może być utrudnione. Obecne brzmienie art. 13 ust. 3 nie wskazuje jednak żadnych odstępstw dla tego rodzaju, specyficznych technologii.

Przykłady:

- W przypadku kryzotyribu zarówno Analitycy, jak i Prezes stwierdzili **zachodzenie** okoliczności art. 13 ust. 3 z powodu braku dostępności badań RCT porównujących technologię z chemioterapią (pemetreksed, docetaksel). Wnioskodawcy przedstawili badania jednoramienne oraz retrospektywne badanie porównawcze. Z uwagi na bardzo specyficzną grupę chorych (niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją w genie ROS1) każde z nich charakteryzowało się niewielką liczbą pacjentów włączonych do badania. W związku ze specyfiką jednostki chorobowej (choroba ultraradka), przeprowadzenie badania randomizowanego dla tak wąskiej grupy wydaje się być trudne do osiągnięcia. Analitycy wskazują, że „jedynym badaniem porównawczym dotyczącym pacjentów z rearanżacją ROS1 uwzględnionym w tej analizie było badanie retrospektywne oceniające kryzotyrib z pemetreksedem. W Polsce aktualnie nie jest finansowane ze środków publicznych leczenie nakierowane na rearanżację genu ROS1, natomiast pacjenci ci otrzymują chemioterapię, która jest technologią refundowaną w szerszym wskazaniu niż wnioskowane.” Jednocześnie w AWA wskazano, że „wyliczenie cen maksymalnych dla wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatorów, uwzględnionych w analizie, nie jest możliwe, ponieważ musiałaby być ona ujemna”. [51]

5.1.4. Wykazanie wyższości terapii wnioskowanej nad komparatorem w oparciu o porównanie pośrednie przeprowadzone z wykorzystaniem RCT

Wykazanie wyższości terapii wnioskowanej nad komparatorem w oparciu o porównanie pośrednie przeprowadzone z wykorzystaniem RCT		
Okrelizumab	Stwardnienie rozsiane	Wykazanie przewagi technologii za pomocą porównania pośredniego nie jest odpowiednie
Enzalutamid	Rak gruczołu krokowego	Wykazanie przewagi technologii za pomocą porównania pośredniego nie jest odpowiednie
Testosteron	Hipogonadyzm męski	Wykazanie przewagi technologii za pomocą porównania pośredniego nie jest odpowiednie
Pembrolizumab	Czerniak skóry lub błon śluzowych	Wykazanie przewagi technologii za pomocą porównania pośredniego nie jest odpowiednie (I linia leczenia)

Przykłady:

W przypadku technologii medycznej zawierającej substancję czynną okrelizumab wyższość interwencji wnioskowanej względem refundowanego komparatora w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego wykazano w oparciu o metaanalizę sieciową z zastosowaniem zidentyfikowanych badań RCT. [44] Pomimo tego „w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości okrelizumabu nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (fingolimod). W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównywano ocenianą technologię z lekiem IFN β -1a-SC (nierefundowanym we wnioskowanej populacji docelowej). [44] Należy też zwrócić uwagę, iż zgodnie z Cochrane Handbook, porównania pośrednie nie są porównaniami randomizowanymi, opierają się na założeniu, że włączone badania są porównywalne pod każdym względem za wyjątkiem zastosowanej interwencji, a ryzyko błędu wynikające z porównania pośredniego może być porównywalne z ryzykiem błędu badań obserwacyjnych.” [86]

Zastrzeżenia odnośnie zastosowania pośredniego w celu wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem odnaleźć można również w przypadku enzalutamidu. Warto przy tym zaznaczyć, że „Wnioskodawca, pomimo prośby AOTMiT, nie wykonał oszacowań ceny maksymalnej zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W uzasadnieniu wskazał, iż jego zdaniem, okoliczności opisane w art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji nie zachodzą, gdyż w AKL uwzględniono badania RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad przyjętym komparatorem.” W przypadku analizowanej technologii, podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stanowiły 2 badania RCT (ENZ+BSC vs PLC+BSC oraz ABI+BSC vs PLC+BSC). „Zdaniem analityków AOTMiT wykonane w AKL wnioskodawcy

porównanie pośrednie (przez wspólny komparator BSC) nie spełnia powyższych zapisów”. Analiza praktyki analityków Agencji wskazuje zatem, że w opinii AOTMiT wykazanie wyższości wnioskowanej technologii zgodnie z art. 13 ust. 3 może zostać przeprowadzone wyłącznie w oparciu o badania *head-to-head*. Prezes agencji podziela tę opinię wskazując że w ww. przypadku „AKL nie zawiera RCT, wskazującego na wyższość zastosowania wnioskowanej terapii medycznej w populacji docelowej nad refundowanym komparatorem”. [47] Podobne uzasadnienie **zachodzenia** okoliczności wskazano podczas oceny enzalutamidu ocenianej przez Agencję w 2017 roku. [62]

Pomimo powołania się przez AOTMiT na Cochrane Handbook [86], gdzie wskazuje się, że porównania pośrednie, choć oparte o randomizowane badania kliniczne, nie są równorzędne z badaniami randomizowanymi bezpośrednio porównującymi interwencje, oraz komentarza do ustawy o refundacji [7], zaznaczyć należy, że art. 13 ust. 3 nie wskazuje w sposób nie budzący wątpliwości konieczności przeprowadzenia wyłącznie porównania bezpośredniego.

W AWA dla testosteronu, zaprezentowano wyniki dwóch surogatowych punktów końcowych uwzględnionych we włączonych badaniach RCT nie będących jednak porównaniem bezpośrednim wnioskowanej technologii z komparatorem. Zarówno w AWA, jak i w RP podkreślono, że w „związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących bezpośrednio wyższą skuteczność wnioskowanego leku (...) **zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji”. Co więcej, „W opinii Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie dostarcza wystarczających dowodów na większą skuteczność preparatu (...)”. Przedstawione w AWA istotne statystycznie wyniki dotyczyły wyłącznie średniej zmiany stężenia testosteronu względem wartości początkowej. [52]

5.1.5. Horyzont, w którym wyznaczana jest cena wynikająca z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji

Cena progowa wyznaczona w oparciu o horyzont równy maksymalnej dopuszczalnej długości terapii dla uwzględnionych komparatorów		
Ustekinumab	Choroba Leśniowskiego - Crohna	Zastosowano roczny horyzont analizy ze względu na fakt, że proponowany program dla UST obejmuje terapię trwającą do 12 miesięcy [AWA]
Kabazytaksel	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego	Ze względu na heterogeniczność badań Agencja przyjęła założenie o jednakowym czasie terapii wszystkich porównywanych interwencji

Przykłady:

- Przedmiotem wniosku była technologia medyczna zawierająca substancję czynną ustekinumab stosowana przez maksymalnie 12 miesięcy, którą porównano z adalimumabem stosowanym

maksymalnie przez 12 miesięcy i infliksymabem stosowanym maksymalnie przez 24 miesiące. W celu wyznaczenia ceny progowej wynikającej z art. 13 ust. 3 Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie obejmującym maksymalną dopuszczalną długość terapii porównywanymi interwencjami, tj. 24 miesiące. [45]

Agencja w ramach AWA przeprowadziła własne obliczenia CMA w krótszym horyzoncie 12 miesięcy (maksymalny czas terapii interwencją wnioskowaną) argumentując, że „Wnioskodawca nie przedstawił jednak wystarczającego opisu oraz uzasadnienia przyjętych założeń w analizie CMA, w tym przyjęcia założenia o jednakowej skuteczności stosowania UST stosowanego przez 1 rok, a następnie BSC przez 1 rok oraz infliksymabu stosowanego przez 2 lata”. Stwierdzenie to stało w sprzeczności z wcześniejszą prośbą Agencji o przyjęcie jednakowej skuteczności leków (wyrażoną w piśmie dot. niespełnienia minimalnych wymagań), z wcześniejszymi rekomendacjami Agencji (dla infliksymabu) oraz wytycznymi NICE dotyczącymi maksymalnego czasu terapii ww. lekami. Pomimo wyrażonych przez Wnioskodawcę uwag, iż ograniczenie horyzontu do 12 miesięcy nie pozwala na uwzględnienie pełnego kosztu komparatora, w Rekomendacji Prezesa AOTMiT ponownie przedstawiono wyniki CMA przeprowadzonego przez analityków AOTMiT.

- Wątpliwości odnośnie przyjętego horyzontu czasowego przedstawiono również w ramach wniosku dot. terapii kabazytakselem. Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem długości terapii w oparciu o badania kliniczne dla porównywanych interwencji. W ramach AWA, analitycy Agencji *„ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, w tym różne definicje punktów końcowych, analitycy Agencji zdecydowali o porównaniu kosztów poszczególnych terapii, które ponoszone są w tym samym okresie czasu”*. terapii oraz ograniczenie maksymalnego czasu terapii w przypadku CAB i RAD). Podejście Agencji zrównujące czasy terapii zostało uargumentowane przyjętym w analizie ekonomicznej założeniem o braku różnic w skuteczności porównywanych interwencji. Nie uwzględniono przy tym, że czas terapii determinowany jest nie tylko przez skuteczność, ale również przez inne czynniki (toksyczność, określenie maksymalnego czasu terapii). Ponadto modyfikowanie czasów terapii w stosunku do tych raportowanych w badaniach klinicznych powinno wiązać się z uwzględnieniem faktu, iż wówczas leki mają wyższą / niższą skuteczność niż w tych badaniach. Ostatecznie w rekomendacji Prezesa AOTMiT przedstawiono równolegle wyniki uzyskane przez AOTMiT oraz przez Wnioskodawcę nie wskazując jednoznacznie wyższości któregośkolwiek podejścia. [41]

5.1.6. Metodyka wyznaczenia ceny wynikającej z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji w przypadku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3

Cena progowa wyznaczona zgodnie z rozporządzeniem dot. minimalnych wymagań		
Okrelizumab	Stwardnienie rozsiane	Agencja przeprowadziła obliczenia własne i skalkulowała cenę zgodnie z art. 13 ust. 4
Wenetoklaks	Przewlekła białaczka limfocytowa	Agencja przeprowadziła obliczenia własne i skalkulowała cenę zgodnie z art. 13 ust. 4
Ibrutinib	Przewlekła białaczka limfocytowa	Agencja przeprowadziła obliczenia własne i skalkulowała cenę zgodnie z art. 13 ust. 4
Fingolimod	Stwardnienie rozsiane	Agencja przeprowadziła obliczenia własne i skalkulowała cenę zgodnie z art. 13 ust. 4

Przykłady:

- W ramach pisma dotyczącego spełnienia minimalnych wymagań AOTMiT wystąpił z prośbą o przedstawienie kalkulacji urzędowej ceny zbytu wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tak aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. przedstawienie ceny wynikającej z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

Podejście AOTMiT polegało na wyznaczeniu ceny progowej dla interwencji wnioskowanej tak, aby koszt terapii okrelizumabem był równy kosztowi terapii komparatorem (nie uwzględniając przy tym wykazanych w ramach porównania pośredniego różnic w efektywności). [44]

Zwraca uwagę niespójność oczekiwanej przez AOTMiT metodyki obliczeń z rozporządzeniem dot. minimalnych wymagań, gdzie wskazano, że cena progowa w przypadku, gdy zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 powinna być skalkulowana tak, aby ilorazy kosztu stosowania porównywanych technologii i wyników zdrowotnych były jednakowe. W ramach odpowiedzi na pismo dot. minimalnych wymagań odrzucono prośbę Agencji ze względu na fakt, iż proponowana przez AOTMiT metodyka całkowicie pomija różnice w efektach zdrowotnych wykazanych w porównaniu pośrednim (przeprowadzonym zgodnie z Wytycznymi AOTMiT). Zaznaczono ponadto, że podejście proponowane przez AOTMiT jest wewnętrznie sprzeczne:

- Z jednej strony uwzględnia ono wyższość interwencji nad komparatorem, zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego. W szczególności, w związku z przewagą okrelizumabu nad

fingolimodem średni czas terapii okrelizumabem jest wyższy niż średni czas terapii fingolimodem. W konsekwencji całkowity koszt stosowania okrelizumabu w dożywotnim horyzoncie czasowym jest wyższy niż odpowiadający koszt dla fingolimodu z racji dłuższego czasu leczenia.

2. Z drugiej strony zrównuje koszty terapii w sposób, który jest właściwy dla analizy minimalizacji kosztów, a zatem w sytuacji stwierdzenia braku różnic między porównywanymi technologiami.

Pomimo powyższej argumentacji Agencja w ramach AWA przeprowadziła obliczenia własne i oszacowała cenę wynikającą z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji, przy której roczne koszty porównywanych terapii będą jednakowe.

- Podobne podejście zaprezentowano w przypadku analizy dla wenetoklaksu, gdzie pomimo wykazania wyższości wenetoklaksu nad komparatorem, w ramach AWA stwierdzono, że „w związku z brakiem badań RCT porównujących VEN z BSC, w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena VEN oszacowana zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji musiałaby być jednak mniejsza od zera – szukana cena nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł VEN nie spełnia powyższego warunku”. W ramach komentarza do odpowiedzi Wnioskodawcy podważającego podejście AOTMiT, Agencja podtrzymała swoje stanowisko powołując się literalnie na przepis ustawy refundacyjnej: „Należy zaznaczyć, że zgodnie z art. 13 ust. 3: *Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”. [17]
- Podobnie, w przypadku AWA dla ibrutynibu ze względu na **występowanie** okoliczności art. 13 ust. 3 „analitycy AOTM oszacowali cenę maksymalną, przy której koszt stosowania leku (ograniczony do kosztu substancji) wnioskowanego do objęcia refundacją (IBR) nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (SOC), o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania z perspektywy NFZ”. [40]

- W analizie dla fingolimodu, w ramach AWA stwierdzono, że „autorzy AE wnioskodawcy przedstawili ceny wynikające z zapisów art. 13 ustawy o refundacji w błędny sposób – ceny skalkulowano w ten sposób aby zrównać współczynniki CUR dla FIN i komparatora, natomiast ustawa refundacyjna mówi, że „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. W odpowiedzi Wnioskodawca powołał się na art. 5 ust. 6 pkt 1-3 rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań, co zostało odrzucone przez Agencję poprzez odwołanie do ustawy refundacyjnej jako aktu nadrzędnego wobec rozporządzenia: „Analitycy oszacowali cenę maksymalną wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji na podstawie zapisów tejże ustawy, jako aktu nadrzędnego w stosunku do rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.” [53]

5.1.7. Niekonsekwencja w podejściu do obowiązywania przepisów w odniesieniu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Niekonsekwencja w podejściu do obowiązywania przepisów w odniesieniu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego		
PKU Gel	Fenyloketonuria	Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania
Bebilon Syneo	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe	Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ma zastosowanie

Art. 13. ust. 3 w swojej treści zawiera odwołanie do „leku”, nie mniej jednak w praktyce AOTMiT odnieść można przykłady zastosowania ww. przepisu do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ).

Przykłady:

- W przypadku PKU Gel zarówno analitycy, jak i Prezes Agencji stwierdzili, że art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania, ponieważ nie dotyczy ŚSSPŻ, do których należy oceniana technologia PKU Gel.
- Odmienne podejście zastosowano w przypadku produktu Bebilon Syneo, gdzie zarówno analitycy, jak i Prezes uwzględniają zasadność zastosowania art. 13 ust. 3 w odniesieniu do ŚSSPŻ. [49]

6. REKOMENDACJE

W świetle uwag przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach uczestnicy projektu zauważają ograniczenia wynikające z obecnych zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Dlatego też rekomendujemy dwa podejścia do zmiany zapisów legislacyjnych.

1. USUNIĘCIE ART. 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI W CAŁOŚCI

2. MODYFIKACJĘ ZAPISÓW ART. 13 UST. 3 ORAZ DOPRECYZOWANIE I UJEDNOLICENIE INTERPRETACJI ZAPISÓW TEGO ARTYKUŁU ZGODNIE Z PONIŻSZYMI PROPOZYCJAMI

Jeśli chodzi o pierwszą propozycję, to zdaniem rekomendujących pozostałe obowiązujące w Polsce regulacje prawne (Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań [4] oraz Wytyczne Agencji [6]) pozwalają na skuteczną ocenę technologii medycznych z uwzględnieniem jakości dowodów klinicznych, niepewności statystycznej wyników oraz relacji korzyści do ceny bez odnoszenia się do art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Próba dodatkowego uregulowania niektórych sytuacji (np. braku możliwości wiarygodnego porównania technologii) przedmiotowym artykułem powoduje problemy przedstawione powyżej w dokumencie.

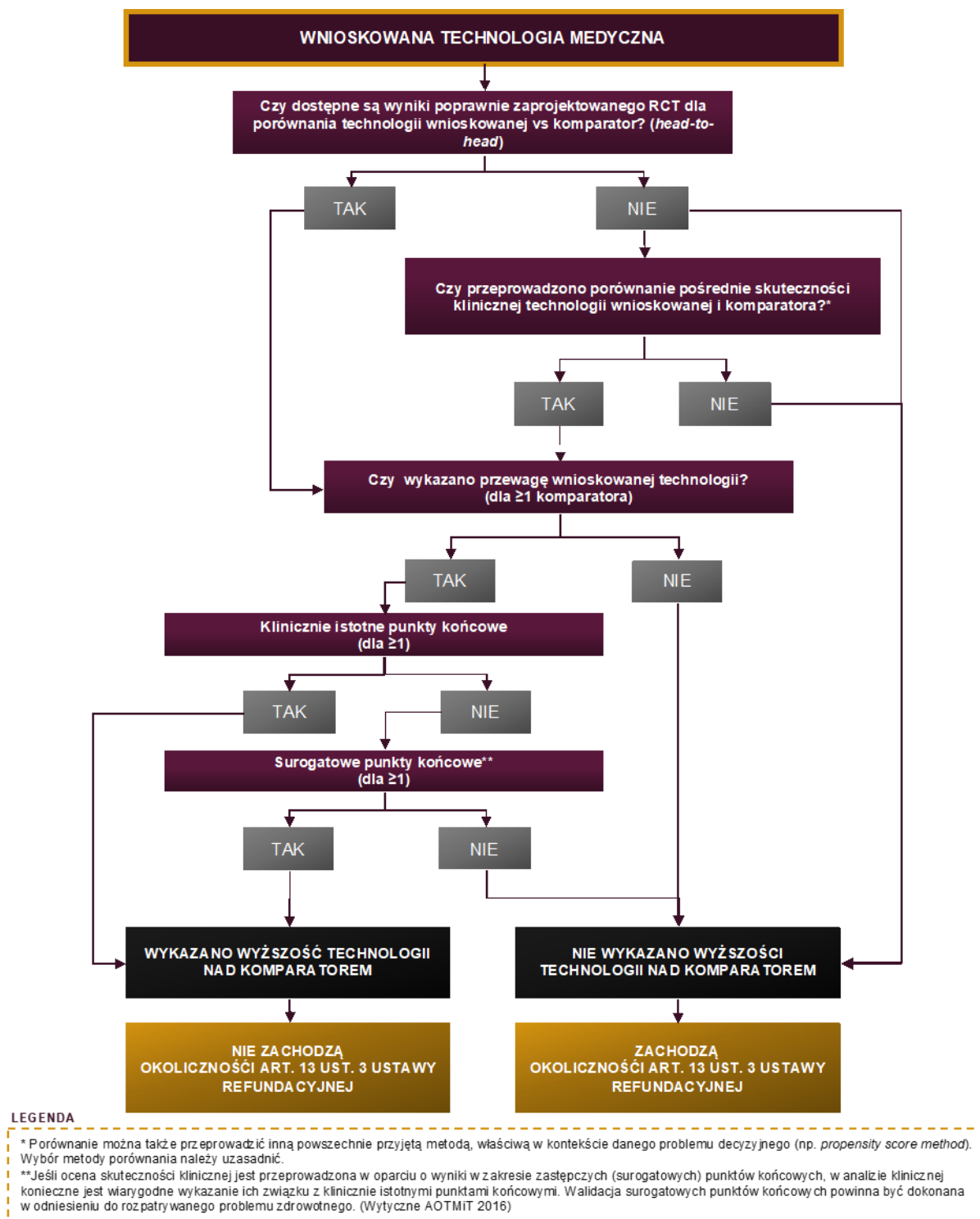
Jednocześnie rozumiemy, że usunięcie przedmiotowego artykułu może być odebrane jako nazbyt radykalne posunięcie, tym bardziej po tylu latach jego obowiązywania. Druga propozycja uwzględnia te odczucia. W ramach tej propozycji sugerujemy zmianę zapisów artykułu, aby:

- dopuścić porównania pośrednie i inne wiarygodne metody porównywania (uwidocznioną w propozycji poniżej przez zamianę odniesienia do „randomizowanych badań klinicznych” na „dane kliniczne”),
- doprecyzować, że przesłanki artykułu zachodzą, jeśli brak możliwości porównania obejmuje wszystkie komparatory (i nie zachodzą, jeśli porównanie skuteczności jest możliwe choć z jednym komparatorem),
- doprecyzować rozumienie kosztu (do kosztu całkowitego z perspektywy płatnika publicznego),
- zrezygnować ze stosowania nieinkrementalnych współczynników kosztów-efektywności,
- przesunąć wymóg przeprowadzenia analiz zgodnie z ograniczeniem ceny narzuconym artykułem (o ile zachodzą przesłanki) do analizy wrażliwości.

Poniżej przedstawiono możliwe brzmienie artykułu uwzględniające powyższe postulaty.

Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera danych klinicznych umożliwiających wykazanie przewagi technologii wnioskowanej w porównaniu do żadnego komparatora uwzględnionego w raporcie HTA, to cena zbytu leku objętego wnioskiem musi być dodatkowo (w analizie wrażliwości) skalkulowana w taki sposób, aby całkowity koszt stosowania wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego nie był wyższy niż całkowity koszt stosowania każdego z komparatorów.

Poza modyfikacją zapisów artykułu uczestnicy projektu widzą konieczność doprecyzowania i ujednolicenia sposobu stosowania tego artykułu, szczególnie w zakresie podejścia do oceniania, czy dane dowody kliniczne wskazują na różnice kliniczne między technologiami. Dlatego poniżej zaprezentowano algorytm, który zdaniem autorów niniejszego dokumentu mógłby stanowić wskazówkę, jak stosować zapisy artykułu (także obecnie, w okresie obowiązywania obecnych zapisów art. 13 ust. 3).



RYSUNEK 8. REKOMENDOWANY ALGORYTM STOSOWANIA AKTUALNEGO BRZMIENIA ART. 13 UST 3 USTAWY O REFUNDACJI

SŁOWNICZEK POJĘĆ

	Definicja
Progowa cena zbytu netto	Cena, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia
Cena wynikająca z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji	urzędowa cena zbytu leku skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.
Komparator	Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię

ANEKS

TABELA 2. PRZEDSTAWIENIE PODEJŚCIA ANALITYKÓW ORAZ PREZESA AOTMiT DO ZAPISÓW ART. 13 UST. 3 USTAWY O REFUNDACJI

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Ibrutynib [40]	22.01.2019	W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Analitycy AOTM oszacowali cenę maksymalną, przy której koszt stosowania leku (ograniczony do kosztu substancji) wnioskowanego do objęcia refundacją (IBR) nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (SOC), o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania z perspektywy NFZ	W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowano cenę maksymalną w porównaniu do terapii standardowej	-
Kabazytaksel [41]	20.11.2018	„Ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, w tym różne definicje punktów końcowych (...), analitycy Agencji zdecydowali o porównaniu kosztów poszczególnych terapii, które ponoszone są w tym samym okresie czasu.” „W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji”	Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 UoR.	-
Rybocylib [42]	10.09.2018	„w związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę RBC + LTR nad TMX we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy refundacyjnej” wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art 13 UoR. wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego (...) przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi. ZACZERNIONE - dla CUR	w zakresie porównania RBC+LET vs LET nie zachodzą okoliczności art. 13 - gdyż wnioskodawca przedstawił badanie RCT, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej w związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę RBC+LTR vs TMX we wnioskowanym wskazaniu, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13.	wg. AWA i RP zachodzą okoliczności ponieważ nie wykazano przewagi w badaniu RCT wobec wszystkich komparatorów
Inflixymab [43]	23.08.2018	„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.” Jednocześnie w innej części dokumentu Agencja wskazuje, że leki stosowane w ramach BSC są refundowane w ramach wykazu aptecznego.	„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”	Niekonsekwentne traktowanie przez AOTMiT "najlepszego leczenia wspomagającego" (BSC) jako technologii refundowanej

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Okrelizumab [44]	03.08.2018	„W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości OKR nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. fingolimodem). W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównywano ocenianą technologię z IFNδ-1a-SC (lek I rzutu w SM, finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29.). Należy też zwrócić uwagę, iż zgodnie z Cochrane Handbook, porównania pośrednie nie są porównaniami randomizowanymi, opierają się na założeniu, że włączone badania są porównywalne pod każdym względem za wyjątkiem zastosowanej interwencji, a ryzyko błędu wynikające z porównania pośredniego może być porównywalne z ryzykiem błędu badań obserwacyjnych.”	„W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”	Zarówno Prezes, jak i analitycy stwierdzają, że zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji
Ustekinumab [45]	03.08.2018	„W związku z brakiem wykazania przewagi leku (...) zakresie skuteczności nad ADA i INF, które stanowią odpowiednie komparatory dla wnioskowanej interwencji w II linii leczenia biologicznego chŁC, w opinii analityków Agencji w tym przypadku (u pacjentów po nieskuteczności leczenia 1 anty-TNFα) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 UoR. Uwzględnienie wszystkich komparatorów jest więc konieczne dla porównania kosztów stosowania USTz kosztami technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wnioskodawca dostarczył kalkulator CMA uwzględniający porównanie USTz ADA i UST z INF, jednak wyniki CMA wnioskodawcy nie zostały uwzględnione w AWA ze względu na niepewne założenia przyjęte w tym wariancie i brak ich uzasadnienia. W ramach obliczeń własnych Agencji zmodyfikowano kalkulator CMA dostarczony przez wnioskodawcę.”	„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 UoR”	-
Wandetanib [46]	27.07.2018	„W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę wandetanibu nad BSC w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w zakresie przeżycia wolnego od progresji, w populacji docelowej oraz z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”	„W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad BSC.”	Zarówno Prezes, jak i analitycy stwierdzają że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 - badanie RCT, które stanowiło podstawę wnioskowania o skuteczności/bezpieczeństwie porównywało VAN vs BSC (które w tym przypadku stanowiło PLC) - wykazano przewagę w odniesieniu do zastępczego punktu końcowego – PFS (I-rzędowy punkt końcowy)
Enzalutamid [47]	19.06.2018	„Analiza kliniczna nie zawiera RCT, wskazującego na wyższość zastosowania wnioskowanej terapii medycznej w populacji docelowej nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 UoR.”		W AKL przedstawiono porównanie pośrednie ENZ vs AA (przez wspólne ramie referencyjne – placebo), które zarówno w AWA, jak i RP nie było wystarczające do wykazania braku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3
		Dotyczy: obliczeń własnych Agencji w ramach analizy ekonomicznej: Wnioskodawca wskazał, że pojęcie „cena progowa” odnosi się jedynie do ceny zbytu netto technologii wynikającej z analizy kosztów użyteczności wyznaczonej w oparciu o wartość progu opłacalności określoną w art. 12 pkt 13 UoR. Podkreślił również brak zasadności porównywania ceny progowej rozumianej w ww. sposób z ceną obliczoną zgodnie z art. 13 UoR. Zdaniem AOTMiT: Uwaga częściowo zasadna, nie wpływa na wnioskowanie.		W uwagach do AWA wskazywano na niepoprawne nazywanie ceny z art. 13. ceną progową, a także na brak zasadności w porównywaniu tych cen.
		AOTMiT: obliczenie ceny zgodnie z art. 13 ust. 3, z uwzględnieniem wszystkich kosztów różniących, Wnioskodawca: koszt leku vs koszt leku.	Cena oszacowana wyłącznie na podstawie kosztu leku.	Cena z art. 13 ust. 3 – Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań → cena wynikająca z analizy CUR (z uwzględnieniem wszystkich kosztów), ustawa o refundacji → cena wynikająca z porównania wyłącznie kosztu leków

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Folitropina delta [48]	15.05.2018	<p>„W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 UoR.”</p> <p>Cena z art. 13.3 nazywana ceną progową.</p>	<p>„W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono randomizowane badanie kliniczne ESTHER-1 bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię z folitropiną alfa. W badaniu wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych dla porównania folitropiny delta z pozostałymi alternatywnymi technologiami, w związku z czym nie ma możliwości wnioskowania w zakresie różnic w skuteczności pomiędzy tym substancjami.</p>	<p>Rozbieżna interpretacja zachodzenia/nie zachodzenia okoliczności art. 13.ust. 3</p> <p>Pomimo braku porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami – wg. Prezesa nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3</p>
Bebilon Pepti 1 Syneo [49]	11.05.2018	<p>„We włączonym do analizy badaniu SYNBAD porównywano eHF+synb z eHF+prebiotyk. Wnioskodawca przyjął w AE jednakową skuteczność mieszanek eHF+prebiotyk i eHF+probiotyk, jednak nie przedstawił dowodów naukowych potwierdzających przyjęcie takiego założenia. W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanych ŚSSPM nad ŚSSPM Nutrigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG (tj. ŚSSPM eHF wzbogaconych o probiotyk) w opinii analityków Agencji dla tego porównania zachodzą okoliczności art. 13 UoR”</p>		<p>Wnioskodawca: w opinii wnioskodawcy zarówno mieszanki eHF+prebiotyk, jak i eHF+prpbioytk, spełniały definicję komparatora zastosowanego w randomizowanym badaniu włączonym do analizy klinicznej, w związku z czym nie zachodziły okoliczności art. 13 ust. 3</p> <p>Zarówno analitycy, jak i Prezes uwzględniają zasadność zastosowania zapisów art. 13 ust. 3 w odniesieniu do śssp</p>
Tetrabenazyna [50]	08.11.2017	<p>„Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał wyższość wnioskowanej interwencji nad PLC, natomiast nie wykazał wyższej skuteczności klinicznej TBZ wobec BSC. Jednak w związku z faktem, że żadne preparaty zaliczane do BSC nie są refundowane w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”</p>		<p>Placebo nie uwzględnione, jako komparator zarówno w AWA, jak i przez Prezesa AOTMiT</p>
Kryzotynib [51]	25.10.2017	<p>„Analitycy Agencji podtrzymują opinię o zachodzeniu okoliczności wskazanych w art. 13 ust. 3 UoR. Jednak wyliczenie cen maksymalnych dla wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatorów, uwzględnionych w analizie, nie jest możliwe, ponieważ musiałaby być ona ujemna (przy założeniu uwzględnienia wszystkich kategorii kosztowych, uwzględnionych w analizie).”</p>	<p>„W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”</p>	<p>W opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3. UoR, ponieważ „AKI wykazała wyższość CRI względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie.” W opinii analityków Agencji analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera RCT porównujących, a co za tym idzie dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Jedynym badaniem porównawczym dotyczącym pacjentów z reanżacją ROS1 uwzględnionym w tej analizie było badanie retrospektywne oceniające CRI z pemetrekselem. W Polsce aktualnie nie jest finansowane ze środków publicznych leczenie skierowane na reanżację genu ROS1, natomiast pacjenci ci otrzymują chemioterapię, która jest technologią refundowaną w szerszym wskazaniu niż wnioskowane.</p>
Wenetoklaks [17]	02.10.2017	<p>„Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto. Ceny oszacowane przez zrównanie współczynników CUR są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto. W związku z brakiem badań RCT porównujących VEN z BSC, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena VEN oszacowana zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji musiałaby być jednak mniejsza od zera – szukana cena nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł VEN nie spełnia powyższego warunku.”</p>	<p>„Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem. Dlatego też zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR. Jednakże we wnioskowanym wskazaniu brak jest aktywnego leczenia, a pacjenci z obydwu ramion modelu mieli zapewnioną opiekę paliatywną. Dlatego też nie jest możliwe wskazanie ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 UoR.”</p>	<p>Pomimo braku dostępnego alternatywnego leczenia zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3</p>

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Testosteron [52]	25.09.2017	„W opinii Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie dostarcza wystarczających dowodów na większą skuteczność preparatu Androtop w porównaniu z lekiem Undestor Testocaps. W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących bezpośrednio wyższą skuteczność wnioskowanego leku nad preparatem Undestor Testocaps w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość CZN produktu leczniczego (...), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania preparatu Undestor Testocaps wynosi 63,60zł. Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto. Podana cena została obliczona przez analityków agencji ponieważ wnioskodawca wykonał analizę progową niezgodnie z zapisami art. 13 UoR.”	W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących bezpośrednio wyższą skuteczność wnioskowanego leku nad preparatem Undestor Testocaps w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane art. 13 UoR Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Androtop, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania preparatu Undestor Testocaps wynosi 63,60 złotych. Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto. Wyliczona cena urzędowa netto wynosi 68,69 złotych.	-
Fingolimod * [53]	07.09.2017	W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 UoR	W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 UoR	Analitycy oszacowali cenę maksymalną wynikającą z art. 13 ust. 3 UoR na podstawie zapisów tejże ustawy, jako aktu nadrzędnego w stosunku do rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. Policzone cenę uwzględniając wyłącznie koszt leku.
Apomorfina [54]	04.09.2017	W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji, zachodzą okoliczności art. 13 UoR. Porównanie apomorfiny vs. OTD (ogólna terapia doustna, czyli BSC): Obliczenia własne Agencji: „Ze względu na fakt że cena progowa leku wyznaczona przez wnioskodawcę w oparciu o art. 13 UoR została oszacowana z uwzględnieniem efektów zdrowotnych, analitycy Agencji dodatkowo przeprowadzili własne oszacowania, opierając się jedynie na danych kosztowych (...)”.	W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji, zachodzą okoliczności art. 13 UoR.	W odpowiedzi na AWA wskazano porównanie apomorfiny vs. Duodopa, która pojawiła się w międzyczasie na liście refundacyjnej. W analogicznym wskazaniu. W Rekomendacji Prezesa przytoczono oszacowanie Agencji zawarte w AWA, tj. Cena z art. 13 UoR to kalkulacja uwzględniająca koszt leku vs. koszt leku
Iksekizumab [55]	24.08.2017	„W opinii analityków Agencji okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, ponieważ AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne wskazujące wyższość ocenianego leku nad refundowanymi komparatorami m.in. w populacji dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą płackowatą (tj. PASI >18, DLQI i BSA >10). Warto jednak zauważyć, że w AKL wnioskodawcy brak jest randomizowanego badania bezpośrednio porównującego IXE do INF, czyli jedynego komparatora, aktualnie refundowanego w podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (tj. PASI, DLQI i BSA >10), tym samym można uznać, że w tym przypadku okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji zachodzą. W związku z czym maksymalna cena, przy której CUR dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od CUR dla technologii alternatywnej, wynosi: 4 249,57 PLN bez RSS i PLN z RSS z perspektywy NFZ; 4 251,27 PLN bez RSS i PLN z RSS z perspektywy wspólnej.”	„W związku z przedstawieniem badań RCT wskazujących na skuteczność preparatu Taltz we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”	Rozbieżności pomiędzy podejściem AWA (należy porównać technologię ze wszystkimi komparatorami) vs rekomendacją Prezesa (dostępne dowody są wystarczające do wykazania braku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3
Pertuzumab [56]	13.07.2017	„W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę terapii z udziałem pertuzumabu nad terapią bez udziału pertuzumabu w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 UoR.”	„Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 UoR.”	Wykazanie przewagi wnioskowanej technologii medycznej na podstawie wyników pCR (I-rz. Punkt końcowy)
Kryzotynib [57]	28.04.2017	„W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem w zakresie skuteczności w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”	W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.	Wykazanie przewagi wnioskowanej technologii medycznej na podstawie wyników PFS (I-rz. Punkt końcowy)

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Prątki BCG [58]	22.03.2017	<i>W związku z brakiem różnic w zakresie skuteczności porównywanych interwencji tj. BCG-medac w wykazie vs. BCG w ramach świadczenia Z107, w opinii analityków Agencji spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 UoR.</i>	<i>W analizie klinicznej uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym w populacji pacjentów z rakiem brodawczakowym wykazano przewagę ocenianej technologii nad komparatorem (produkt zawierający inny szczep bakterii - BCG-Tice), finansowanym ze środków publicznych (w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu AOS). Tym samym nie zachodzą przesłanki określone art. 13 ww. ustawy.</i>	Rozbieżność w ocenie wykazania wyższości technologii: Wyniki badania RCT wskazują na dostępność wyników istotnych statystycznie wskazujących na przewagę wnioskowanej terapii wyłącznie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i wyłącznie w ograniczonej populacji
Inhibitor alfa-1-proteinyazy [59]	15.03.2017	<i>W związku z wykazaniem przewagi leku nad BSC w zakresie skuteczności w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 UoR.</i>	<i>Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.</i>	Wykazanie przewagi względem BSC jest wystarczające
Adalimumab [60]	02.03.2017	<i>„W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR. AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości produktu (...) do PLC, w obu ramionach istniała możliwość otrzymywania prednizonu i maksymalnie 1 leku immunosupresyjnego. Aktualnie zarówno prednizon, jak i leki immunosupresyjne są refundowane w szerszym wskazaniu niż wnioskowane, jednak jak wskazali eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, produkt leczniczy (...) nie zastąpi tych leków, a pozwoli je ograniczyć.”</i>	<i>Analiza kliniczna zawiera RCT dowodzące wyższości wnioskowanego produktu (...) nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach</i>	Wykazana poprawa w porównaniu do PLC jest wystarczająca dla AOTMiT
Torasemid [61]	06.02.2017	<i>„W opinii analityków Agencji, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 UoR. Według analityków Agencji warunek dowiedzenia wyższości ocenianej technologii spełniony jest wówczas, gdy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, w którym testowano hipotezę typu superiority i wykazano przewagę ocenianego leku względem komparatora dla I rzędowego punktu końcowego. W analizie klinicznej wnioskodawcy wniosek o przewadze torasemidu nad komparatorem (furosemidem) w odniesieniu do jakości życia pacjentów został wyciągnięty na podstawie badania Müller 2003. Jednakże w badaniu tym nie wskazano, iż testowano hipotezę typu superiority dla jakości życia. W związku z powyższym przedstawiono stosowne oszacowania w ramach obliczeń własnych Agencji”</i>	<i>„Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.”</i>	Nieprecyzyjne sformułowanie pojęcia „wyższości” w treści artykułu 13 ust.3 Odmienne podejście do występowania/nie występowania okoliczności art. 13 ust.3
Enzalutamid [62]	06.01.2017	<i>„(...) zdaniem Agencji, ustawodawca przesądził w art. 13 ust 3 UoR, iż wyższość, musi zostać wykazana w analizie klinicznej, (...), wyłącznie za pomocą randomizowanych badań klinicznych, wyłączając tym samym możliwość wykorzystania w tym celu badań naukowych o niższej wiarygodności. Porównania pośrednie, choć oparte o RCT, nie są równorzędne z badaniami randomizowanymi bezpośrednio porównującymi interwencje. Ryzyko wypaczenia w porównaniu pośrednim wynika m. in. właśnie z utraty randomizacji, przez co porównania pośrednie są bliższe badaniom obserwacyjnym. Podobne stanowisko zostało wyrażone w opublikowanym w 2014 r. komentarzu LEX „Refundacja leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” w zakresie art. 13 dotyczącym konieczności oparcia się o randomizowane badania kliniczne.”</i>	<i>Analiza kliniczna nie zawiera RCT, wskazującego na wyższość zastosowania wnioskowanej terapii medycznej w populacji docelowej nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.</i>	W kolumnie „analiza weryfikacyjna” przedstawiono komentarz Analityków Agencji do uwag Wnioskodawcy do AWA Wyrażono w sposób jednoznaczny stanowisko Agencji w odniesieniu do możliwości wykorzystania porównań pośrednich na rzecz wykazania wyższości technologii nad komparatorem

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Ekulizumb [63]	12.08.2016	<p>„Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, analiza ekonomiczna nie zawiera: oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych oraz kalkulacji CZN wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, (...), nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. Rozporządzenia. W uzupełnieniu do analiz wnioskodawca argumentował odstąpienie od przedstawienia powyższych danych, brakiem „prawdziwego, rzeczywistego komparatora”.</p> <p>„W związku z brakiem przedstawienia w AKL wnioskodawcy randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ekulizumabu nad BSC w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 UoR. Cena wynikająca z ww. zapisu musiałaby być jednak ujemna i z tego względu odstąpiono od jej przedstawienia. Należy także zauważyć, że brak jest aktywnego komparatora we wnioskowanym wskazaniu.”</p>	<p>„W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ekulizumabu nad komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 UoR. Jednakże w związku z kosztami administracyjnymi cena wynikająca z ww. zapisu musiałaby być ujemna. W sytuacji gdy pominie się koszty administracyjne (pozostałe wartości w modelu wnioskodawcy pozostają niezmiennymi) to urzędowa cena zbytu wyliczona zgodnie z art. 13 wynosi 246,46 PLN”</p>	<p>Pomimo podkreślenia braku aktywnego komparatora, brak porównania z BSC wskazywany jest jako przyczyna zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3</p>
PKU Gel [64]	20.07.2016	<p>„Zapisy, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, nie dotyczą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, do których należy oceniania technologia PKU Gel.”</p>		<p>Zarówno analitycy, jak i Prezes wskazują, że zapisy art. 13 ust. 3 nie mają zastosowania do śszp</p>
Octan uliprystalu [65]	14.07.2016	<p>„W związku z wykazaniem przewagi octanu uliprystalu nad placebo w pierwszorzędowych punktach końcowych randomizowanego badania PEARL I w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR”</p>	<p>„W związku z tym, że nie ma refundowanego komparatora przesłanki o których mowa w art. 13 ustawy refundacyjnej nie zachodzą”</p>	<p>Przewaga technologii medycznej nad PLC zwalnia z przesłank art. 13 ust. 3</p>
Styrypentol [66]	01.06.2016	<p>w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 w przypadku porównania z terapią VPA+CLB (wykazano wyższość ocenianej interwencji nad VPA+CLB w ramach badania RCT), natomiast w związku z brakiem badań RCT dla porównania z pozostałymi komparatorami (TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB) uznano, że w odniesieniu do tych komparatorów zachodzą okoliczności opisane w art. 13.</p>	<p>„W analizie klinicznej przedstawiono RCT wskazujące na wyższość terapii STP+VPA+CLB nad terapią VPA+CLB dlatego można przyjąć, że w przypadku tego porównania nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 pkt 3 UoR. W związku z brakiem badań RCT porównujących schemat STP+VPA+CLB z TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB, zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 UoR.”</p>	<p>Ocena obecności badań RCT względem wszystkich komparatorów</p>
Dabrafenib + trametynib [67]	05.05.2016	<p>W związku z wykazaniem wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii skojarzonej nad monoterapią inhibitorem BRAF w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.</p> <p>Jednocześnie nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem w 2. linii leczenia tj. IPI, w związku z powyższym dla 2. linii leczenia zachodzą okoliczności art. 13 UoR. Jednak wnioskodawca nie przedstawił analizy dla wnioskowanej technologii stosowanej w 2. linii leczenia</p>	<p>Wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad dabrafenibem (COMBI-D) oraz wemurafenibem (COMBI-V), dlatego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.</p>	<p>W AWA wskazano, że zleciodawca powinien również przedstawić badania dla porównania z technologiami stosowanymi w 2. linii leczenia – w szczególności</p>
Adalimumab [68]	10.02.2016	<p>„W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR”</p>	<p>„jednoznaczne wskazanie alternatywnej technologii medycznej jest utrudnione ze względu na ilość możliwych schematów oraz ilość możliwych czasów terapii. Bez określenia powyższych aspektów jakiegokolwiek porównanie może podawać niewłaściwie oszacowane koszty alternatywnych technologii medycznych”</p>	<p>AWA: Brak aktywnego – refundowanego komparatora sprawia, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust 3; RP: wiele terapii alternatywnych</p> <p>Zaznaczyć przy tym należy, że Analitycy ocenili, że interwencję porównano z właściwymi komparatorami (etanercept, certolizumab pegol, golimumab, placebo), a faktycznym komparatorem było placebo. Badania włączone do analizy dotyczyły porównać: ADA vs PLC, CERT vs PLC, ETA vs PLC.</p>

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Niwolumab [69]	06.11.2015	"Zdaniem analityków AOTMiT, dla pozostałych subpopulacji (pacjentów stosujących NIVO w 2 linii leczenia oraz pacjentów z mutacją genu BRAF w 1 linii leczenia) zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt 3 UoR (brak RCT wykazującego wyższość NIVO nad WEM w pierwszej linii leczenia oraz brak badania RCT wykazującego wyższość NIVO nad IPI w drugiej linii leczenia). W ramach uzupełnienia analizy nadesłanego w odpowiedzi na pismo o niespełnianiu wymagań minimalnych (...) przedstawiono ceny progowe leku (...) obliczone w sposób wskazany w § 6 pkt 6 ust. 3 rozporządzeniu MZ ws. wymagań minimalnych (zrównanie ilorazów kosztów/efektów porównywanych interwencji)."	"Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad dakarbazyną (która jest najtańszą technologią we wnioskowanym wskazaniu), dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków."	Rozbieżność pomiędzy AWA, a RP w sprawie zasadności powoływania się na art. 13.3 – dostępność/brak dostępności badania RCT (RCT dla porównania z dakarbazyną, brak RCT wykazującego wyższość NIVO nad WEM w pierwszej linii leczenia oraz brak badania RCT wykazującego wyższość NIVO nad IPI w drugiej linii leczenia)
Pembrolizumab [70]	04.11.2015	I linia leczenia: W związku z wykonanym porównaniem pośrednim z DAB, WEM i DTIC w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności określone w art. 13 UoR.	I linia leczenia: „brak jest randomizowanych badań porównujących pembrolizumab z dabrafenibem, wemurafenibem oraz dakarbazyną, dlatego też dla tych porównań zachodzą warunki przedstawione w art. 13 ust. 3 UoR.”	Zgodni co do zachodzenia okoliczności art. 13 ust 3. Przeprowadzenie porównania pośredniego jest niewystarczające
		II linia leczenia: Dla porównania PEMBR vs. IPI trudno jest jednoznacznie rozstrzygnąć czy zachodzą okoliczności określone w art. UoR. IS wyniki w badaniu RCT uzyskano dla populacji ogólnej (I i II linia leczenia) i wskazują one na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji dla tego porównania nie zachodzą okoliczności określone w art. 13 UoR. Jednocześnie w tym samym badaniu RCT nie uzyskano IS wyników wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w II linii leczenia (populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym).	II linia leczenia: Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad ipilimumabem, dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków dla tego porównania.	Dostępne badanie RCT KEYNOTE-006. W AWA wskazano, że technologia wykazała przewagę w populacji ogólnej badania (I i II linia leczenia), natomiast wyniki dla II linii były nieistotne statystycznie Prezes: wykazano przewagę technologii w badaniu RCT.
Infliksymab [71]	19.10.2015	„W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją, potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych (porównanie IFX stosowanego według założeń wnioskowanego programu lekowego, tj. maksymalnie przez 24 miesiące z IFX stosowanym w ramach obowiązującego programu lekowego, przez maksymalnie 12 miesięcy) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”	„Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.”	Brak badań RCT
kwas kargluminowy [72]	07.10.2015	„W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, ani też leków o tym samym mechanizmie działania w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR.”	„W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności art. 13 UoR”	Brak alternatywnych technologii

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Budezonid [73]	09.09.2015	<p><i>Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii BUD and obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR.</i></p> <p>Obliczenia własne Agencji: Obliczając CZN leku z art. 13.3 uwzględniono jedynie koszt zastosowania leków steroidowych. Kalkulacja polegała na porównaniu kosztu leczenia rzutu WZIG z wykorzystaniem leku (...) vs. Koszt leczenia rzutu z wykorzystaniem leków steroidowych.</p>	<p><i>Analiza nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nada technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.</i></p>	<p>W odpowiedzi na AWA przytaczano zapis z Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań o porównaniu CUR vs. CUR dla przypadków kwalifikujących się do art. 13 UoR. „zgodnie z Rozporządzeniem MZ w spr. Minimalnych wymagań, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych i pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, nie jest wyższy od ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną. Wyniki przedstawione w AWA nie uwzględniające aspektu lepszego profilu bezpieczeństwa BUD nie znajduje uzasadnienia w myśl przytoczonych regulacji.”</p>
Symeprewir [74]	14.05.2015	<p><i>„W populacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN nie ma aktualnie (na dzień złożenia wniosku) refundowanego komparatora związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR.”</i></p> <p><i>“W związku z wejściem na WLR od 1 lipca 2015 preparatów (...) w ramach programu lekowego (...), w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowo kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku (...) nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii alternatywnej (Viekirax/Exviera), przy uwzględnieniu jedynie kosztu substancji czynnej i długości trwania terapii zgodnie ze schematami zawartymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy”</i></p>	<p>“Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących wyższość wnioskowanej terapii nad obecnie dostępnymi refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR.</p> <p>W związku z wejściem od 1 lipca 2015 na wykaz leków refundowanych terapii skojarzonej dezabuwir+ ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, maksymalna cena zbytu leku nie może być wyższa niż wskazana refundowana terapia skojarzona. Ze względu na brak propozycji cenowej dla sofosbuwiru w przedmiotowym wniosku nie było możliwe oszacowanie maksymalnej urzędowej ceny zbytu dla SYM</p>	<p>Na etapie AWA uznano, że ze względu na brak refundowanego komparatora na dzień złożenia wniosku, nie zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3.</p> <p>W zw. z wejściem 07.2015 do WLR terapii stanowiącej komparator dla leku - w dodatkowych obliczeniach Agencji przedstawiono obliczenia ceny progowej.</p> <p>W RP, znajduje się stwierdzenie, że zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3, ale ze względu na brak propozycji cenowej dla sofosbuwiru (skojarzonego z SYM) w przedmiotowym wniosku nie było możliwe oszacowanie maksymalnej urzędowej ceny zbytu dla SYM</p>

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Bedakilina [75]	01.04.2015	„AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości leku w skojarzeniu ze schematem podstawowym nad schematem podstawowym, czyli technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w związku z czym nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3. UoR.”	<p>„Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 UoR.</p> <p>W związku z powyższym oszacowano UCZ za opakowanie BED zgodnie z art. 13 ust. 3 UoR.</p> <p>Do obliczeń przyjęto następujące założenia: okres terapii przyjęto na 24 tygodnie; BED jest stosowana w terapii dodanej do podstawowego schematu przeciwgruźliczego, dlatego też porównano tę terapię z postępowaniem alternatywnym, uwzględniającym dodanie do podstawowego schematu innego leku z grupy 5; uwzględniono jedynie koszt zakupu substancji czynnych.</p> <p>Lekiem, którego koszt stosowania jest najniższy jest KLA. Zgodnie z dokonanymi oszacowaniami UCZ za opakowanie produktu leczniczego (...) powinna wynieść (zaczerniono). Ograniczeniem niniejszych obliczeń jest fakt, że brak jest danych dotyczących długości ewentualnego stosowania KLA w schemacie leczenia wielolekoopornej gruźlicy i trudno wskazać jakie konsekwencje miałoby stosowanie przez tak długi okres tego antybiotyku oraz fakt, że koszty schematów podstawowych również mogą być różne”</p>	Rozbieżności pomiędzy AWA, a RP dotyczące dostępności/braku dostępności RCT dowodzącego przewagę podmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas stosowanymi

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Kabozantynib [76]	31.03.2015	„W opinii analityków Agencji w analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano się z właściwym komparatorem, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym. (...) W związku z powyższym, z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR.”	Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w omawianym wskazaniu możliwe jest zastosowanie schematu leczenia opartego o podanie cyklofosfamid, dakarbazyny oraz winkrystyny. Przy uwzględnieniu: dla wymienionego schematu: dawkowanie: 1 dnia cyklu: cyklofosfamid 750mg/m ² , winkrystyna 1.4mg/m ² oraz dakarbazyna 600mg/m ² ; 2 dnia cyklu: dakarbazyna 600mg/m ² ; jeden cykl trwa 21 dni; średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,72 m ² ; uwzględniono uśrednione ceny substancji za mg, dostępne w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; dla wnioskowanej interwencji; dawkowanie zgodne z ChPL Cometrią; uwzględniono jedynie koszty leków; koszt stosowania z perspektywy płatnika publicznego, wnioskowanego produktu leczniczego w 21 dniowym horyzoncie czasowym, nie będzie wyższy niż wymienionego schematu przy urzędowej cenie zbytu leku Cometrią równej 628,77 PLN	W AKL wnioskodawcy jako komparator wybrano placebo oraz WAN. Według ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, w chwili obecnej w Polsce brak jest dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym MTC. Stosowanie innych form terapii, tj.: (...) najczęściej ma charakter paliatywny. Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, można stwierdzić, iż technologię alternatywną względem stosowania KAB stanowi WAN, przy czym aktualnie nie jest on refundowany ze środków publicznych. Aktualnie w Polsce (Obwieszczenie MZ z 24 kwietnia 2015 r.) w terapii raka tarczycy w ramach katalogu chemioterapii dla wskazania „nowotwór złośliwy tarczycy” (ICD-10: C73) finansowane są: (...). Należy podkreślić, że odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają chemioterapię (mono-lub polichemioterapię) jako metodę o niskiej skuteczności, z częściowymi i jedynie krótkotrwałymi efektami (...), nie wykazującą zadowalających efektów (...) lub jako metodę o braku udokumentowanych naukowo wskazań do jej zastosowania w raku rzeniaistym tarczycy (...). Można zatem stwierdzić, że chemioterapia nie stanowi odpowiedniego komparatora dla interwencji wnioskowanej. Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden inhibitor kinaz tyrozynowych w przedmiotowym wskazaniu. Należy podkreślić, że centralną rejestrację we wskazaniu rak tarczycy (oprócz kabozantynibu mają następujące inhibitory kinaz tyrozynowych: wandeetanib, (...) sorafenib, Ze względu na brak refundacji w ocenianym wskazaniu leku WAN oraz na odmienne niż wnioskowane wskazanie sorafenibu, leki te nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji
Pregabalina [77]	11.03.2015	"Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań RCT: 1 badanie, w którym porównywano PRE z amitryptyliną oraz 4 badania, w których porównywano PRE z PLC". - brak odniesienia do art. 13 ust. 3 mimo, że jest 1 RCT o udowodnionej przewadze nad aktywnym refundowanym komparatorem.	"Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania klinicznych (RCT) dowodzące przewagę przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 UoR." - oszacowano cenę dla wnioskowanego produktu leczniczego zgodnie z art. 13 ust. 3 (dane zaczerpnięte)	Obliczenia cen progowych zgodne między AWA i RP. W RP dodatkowo obliczono ceny zgodnie z art. 13 jednak dane zostały zaczerpnięte

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Adrenalina [78]	04.03.2015	<p>„W wyniku weryfikacji modelu ekonomicznego stwierdzono nieprawidłowości w uzyskiwanych wynikach, które wskazują na błędy w strukturze modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, w związku z czym w opinii analityków Agencji wszelkie wyniki uzyskane za pomocą elektronicznego modelu wnioskodawcy cechują się niską wiarygodnością.”</p> <p>„Według obliczeń własnych Agencji przy użyciu modelu ekonomicznego wnioskodawcy, dla założonego poziomu odpłatności 50%, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego (...) z perspektywy wspólnej wynosi od 10,11 PLN do 90,70 PLN w zależności od analizowanego porównania oraz populacji pacjentów.”</p> <p>„W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu.”</p>	<p>„Nie odnaleziono badań dowodzących wyższości leku nad aktualnie refundowanymi w związku z tym zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.</p> <p>W związku z powyższym dokonano oszacowań, według których urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku wyliczona zgodnie z wyżej wymienionym artykułem wynosi 1,51 PLN.” Wartość tę wyliczono na podstawie założeń, że: technologię aktualnie refundowaną w danym wskazaniu jest (...); porównano podanie jednej ampułkostrzykawki z podaniem takiej samej ilości adrenaliny z ampułki przy pomocy strzykawki; założono, że pozostałą ilość roztworu adrenaliny w ampule jest wyrzucona; uwzględniono koszt leków, a w przypadku komparatora także koszty igły i strzykawki.”</p>	<p>AWA uwzględniła obliczenia własne Agencji dotyczące ceny progowej, które znacząco odbiegają od przedstawionych przez wnioskodawcę. W RP przytoczono jedynie wyniki uzyskane przez wnioskodawcę (uznano je za prawidłowe).</p> <p>W AWA stwierdzenie, że nie zachodzą okoliczności z art. 13, w rekomendacji Prezesa stwierdzenie przeciwnie oraz wyliczenie urzędowej ceny zbytu.</p>
Teryflunomid [79]	28.01.2015	<p>„Ze względu na fakt, iż przedłożonej AKL nie przedstawiono RCT, w których dowiedziano by wyższość wnioskowanego leku nad komparatorem, w Piśmie ws. minimalnych wskazano niespełnienie § 5. ust.6 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. W odpowiedzi wskazano, iż pomimo faktu, iż w jedynym dostępnym badaniu porównującym bezpośrednio TER vs IFNB-1a s.c. (TENERE) nie wykazano IS różnic w odniesieniu do rocznej liczby rzutów i niepowodzenia leczenia (a więc kolejno drugi i pierwszorzędowego punktu końcowego), zapisy w/w art. nie mają zastosowania, ponieważ dla jednego z parametrów mierzonych w badaniu TENERE w kwestionariuszu TSQM – wygody stosowania – wykazano IS różnicę na korzyść TER vs. IFNB-1a s.c. Jako potwierdzenie powyższego wskazano wspomnianą wcześniej publikację Prosser2003, w którym również wykazano obniżenie jakości życia u chorych na SM, związane z podawaniem leku w iniekcjach.</p> <p>Jednakże w opinii analityków Agencji art. 13 ust. 3 i 4 UoR ma zastosowanie ze względu na fakt, iż ocena satysfakcji z leczenia w kwestionariuszu TSQM (w tym wygody stosowania) nie była pierwszorzędowym PK badania TENERE oraz fakt, iż badanie Prosser 2003 nie było dotyczyło wnioskowanej technologii.”</p>	<p>„Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne (RCT) dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad jedną z technologii medycznych dotychczas refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (interferon beta-1a), w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym nie zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 UoR.”</p>	<p>Odmienne interpretacja art. 13 ust. 3 - RP uznał, że okoliczności opisane art. 13 ust. 3 nie zachodzą, natomiast w AWA zachodzą.</p> <p>Wartość ceny progowej jest poprawna.</p>

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Symeprewir [80]	22.01.2015	Pomimo wykazania w ramach badania RCT wyższości ocenianej interwencji (symeprewir + PR) nad refundowanym komparatorem (PR), Agencja uznała, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 pkt 3 UoR leków w odniesieniu do pozostałych technologii opcjonalnych (telaprewir + PR; boceprewir + PR)	<p>„Ze względu na brak RCT bezpośrednio porównujących SMV/PR z TPV/PR lub BOC/PR w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 1, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, oszacowano cenę maksymalną produktu leczniczego (...), która w wariancie bez RSS wyniosła od (ZACZERNIONE) do (ZACZERNIONE), natomiast w wariancie z RSS wyniosła od (ZACZERNIONE) w zależności od porównania, analizowanej populacji chorych oraz przyjętej perspektywy.</p> <p>Ze względu na wykazanie wyższości terapii trójkowej SMV/PR nad terapią dwulekową PR w RCT bezpośrednio porównujących SMV/PR i PR w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 1, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p> <p>Ze względu na brak RCT dowodzących wyższości terapii SMV/PR nad obecnie refundowaną terapią PR w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 4, oszacowano cenę maksymalną produktu leczniczego Olisio, która wyniosła wariant bez RSS od (...), natomiast w wariancie z RSS od (...), w zależności od analizowanej populacji oraz perspektywy.</p>	AWA: wskazano na konieczność oceny obecności badań RCT względem wszystkich komparatorów

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Saksagliptyna / Metformina [81]	21.01.2015	<p>„Z włączonych do AKL badań w terapii dwulekowej uwzględniono porównanie z GPZ+MET (...) oraz SIT+MET (...). Jedynie terapia GPZ+MET jest refundowana. Wyniki badania (...) wskazują na brak wyższości SAX+MET nad GPZ+MET (w badaniu testowana była hipoteza noninferiority, nie testowano zaś hipotezy superiority). Dla terapii trójkowej w AKL wnioskodawcy uwzględniono porównanie z PLC+MET+SUL (...). W AKL nie przedstawiono badania klinicznego wskazującego na wyższość wnioskowanej technologii nad tak zdefiniowanym komparatorem. W związku z powyższym w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 UoR. Wydaje się jednakże, iż dla doustnej terapii trójkowej z zastosowanie produktu leczniczego Komboglyze właściwym z punktu widzenia praktyki klinicznej w Polsce komparatorem jest insulino-terapia prosta z/bez metforminy”</p> <p>„Niezależnie od powyższego, zgodnie z dyskusją przedstawioną w rozdziale Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 UoR.</p> <p>Podobne stanowisko wyraził również Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w której „uważa proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający oraz wskazuje na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójkowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika”.</p> <p>W obliczeniach uwzględniono wszystkie refundowane pochodne sulfonilomocznika (...) a metforminę uwzględniono w dawce 2 000 mg/dz. Koszty szacowano w okresie rocznym. Koszt pasków przyjęto za wnioskodawcę.”</p>	<p>“W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad aktualnie refundowanym technologiami medycznymi, w związku z tym nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.”</p>	<p>Wyniki dla obliczeń ceny progowej nie różnią się.</p> <p>Rozbieżność w zakresie wskazania czy zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i pojawienia się w AWA obliczeń UCZ</p> <p>Odniesienie do poszczególnych komparatorów vs podejście do całości zlecenia</p>
Infliksymab [82]	16.01.2015	<p>„W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, ponieważ analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne wskazujące w bezpośrednim porównaniu wyższość leku wnioskowanego nad co najmniej jednym refundowanym komparatorem, tj. ETA.</p> <p>Tym niemniej wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto przy której CUR produktu (...) nie jest wyższy od CUR ADA oraz CUR UST, ponieważ dla tych komparatorów brak jest badań RCT dowodzących wyższości infliksymabu nad tymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu.</p> <p>Jeżeli w rankingu komparatorów dla infliksymabu uwzględnić ADA i UST (...), technologią dotychczas refundowaną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest ADA. CZN produktu (...) przy której CUR produktu (...) nie jest wyższy od CUR ADA wynosi 1 389,4275 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 389,8576 PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest wyższa od ceny wnioskowanej. Aby uzyskać cenę urzędową konieczne jest jeszcze doliczenie 8% VAT.”</p>	<p>“AKL nie zawiera RCT dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach (ADA, UST, ETA), w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 UoR, obliczono maksymalną CZN, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami jest równa zero. CZN zrównująca koszty leku wnioskowanego i komparatora: ZACZERNIONO (...) jest i wynosi dla wszystkich okresów leczenia (24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni); dla porównania z innymi komparatorami niezależnie od długości aktywnego leczenia, z wyjątkiem porównania z ADA dla 24 tygodni leczenia, jest wyższa od ceny wnioskowanej i wynosi: w porównaniu z UST w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni leczenia odpowiednio: 2 247,2668 PLN, 2 340,9029 PLN, 2 666,0283 PLN; w porównaniu z ADA w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni leczenia odpowiednio: 1 238,4318 PLN, 1 437,4655 PLN, 1 637,1135 PLN; w porównaniu z ETA w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni leczenia odpowiednio: 1 350,9080 PLN, 1 688,6350 PLN, 1 923,1677 PLN.”</p>	<p>Rozbieżność w kwestii zachodzenia/nie zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3</p> <p>AWA: Wykazanie przewagi w badaniu RCT wobec jednego komparatora jest wystarczające</p> <p>RP: Wykazanie przewagi w badaniu RCT wobec jednego komparatora nie jest wystarczające</p>

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Rytuksymab [83]	28.28.2014	<p>Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi</p> <p>-wykonana została analiza minimalizacji kosztów, której warunkiem przeprowadzenia jest brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. W ramach uzasadnienia mającego dowodzić niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, wnioskodawca przyjmuje jednak, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższość RTX podawanego podskórnie (s.c.) nad RTX podawanym dożylnie (i.v.). Takie podejście jest niekonsekwentne. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p>- jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażoną jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p>- jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej do objęcia refundacją jest równy kosztowi technologii opcjonalnej już finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia)</p>	<p>Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad produktami leczniczymi obecnie refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR.</p>	<p>AKL zawiera badanie randomizowane typu non-inferiority (badanie SABRINA), które po przeliczeniu zgodnie z hipotezą superiority wskazało wyższość technologii wnioskowanej (RTX s.c.) nad refundowaną technologią opcjonalną (RTX i.v.) w zakresie pierwszorzędnego PK, tj. stężenia minimalnego $C_{through}$. Jest to jednak surogatowy punkt końcowy dotyczący parametrów farmakokinetycznych, natomiast istotne kliniczne punkty końcowe takie jak ryzyko zgonu czy odpowiedź na leczenie wskazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami.</p> <p>Agencja podtrzymuje więc swoje stanowisko (AOTM-OT-4351-25(5)/Aza/2014) - niespełnienie wymagań minimalnych.</p> <p>Ponieważ dla technologii ocenianej istnieje jeden refundowany komparator jest to jednocześnie technologia o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Tym samym CZN technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero oszacowana w ramach analizy ekonomicznej po doliczeniu podatku VAT odpowiada urzędowej cenie zbytu, o której mowa w art. 13 ust. 4 UoR.</p>
		<p>„Analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane typu non-inferiority (badanie SABRINA), które po przeliczeniu zgodnie z hipotezą superiority wykazało wyższość technologii wnioskowanej (rytuksymab s.c.) nad refundowaną technologią opcjonalną (rytuksymab i.v.) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. stężenia minimalnego $C_{through}$. Jest to jednak surogatowy punkt końcowy dotyczący parametrów farmakokinetycznych, natomiast istotne kliniczne punkty końcowe takie jak ryzyko zgonu czy odpowiedź na leczenie wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami. Agencja podtrzymuje więc swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4351-25(5)/Aza/2014 informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych. Ponieważ dla technologii ocenianej istnieje jeden refundowany komparator jest to jednocześnie technologia o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Tym samym cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero oszacowana w ramach analizy ekonomicznej po doliczeniu podatku VAT odpowiada urzędowej cenie zbytu, o której mowa w art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.”</p>		

Substancja	Data utworzenia zlecenia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Komentarz
		Analiza Weryfikacyjna (AWA)	Rekomendacja Prezesa (RP)	
Nepafenak [84]	31.07.2013	Brak informacji o zaistnieniu okoliczności art. 13 ust. 3	<p>Brak jest badań randomizowanych dowodzących wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, tj. diklofenakiem. Pozostałe leki wskazywane w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów klinicznych jako mające zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu nie są zarejestrowane i refundowane w zapobieganiu obrzękowi płamki u chorych po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy.</p> <p>Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej porównania NEV z brakiem NLPZ wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami na korzyść NEV.</p>	<p>Porównanie pośrednie nepafenaku z diklofenakiem nie było możliwe w związku z czym zdecydowano o wykonaniu porównania nepafenaku z brakiem NLPZ (naturalnym przebiegiem choroby).</p> <p>Przeprowadzone porównanie pośrednie nie było wystarczające dla braku zaistnienia okoliczności art. 13 ust. 3</p>

*-populacja SOT

ADA – adalimumab AWA – analiza Weryfikacyjna Agencji, RP – Rekomendacja Prezesa, BED – bedaklina; CZN – cena zbytu netto, WLR – wykaz leków refundowanych, SYM – symeprevir, KLA – klarytromycyna, BED – bedakilina, AKL – analiza kliniczna, RTX - rytuksymab

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz. U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
3. Piekłak M., Stankiewicz R., Krótkie Komentarze Becka. Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Beck 2014
4. 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 poz. 388
5. Infarma, postulaty do nowelizacji ustawy refundacyjnej, 2016, dostęp z dnia 11.04.2019: https://www.infarma.pl/assets/files/stanowiska/ustawa_refundacyjna/16_11_28_Infarma_do_MZ_Stalowisko_nowelizacja_ustawy_refundacyjnej.pdf
6. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0, Warszawa 2.06
7. J. Adamski, K. Urban, E. Warmińska, Refundacja leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Komentarz. LEX 2014
8. Uchwała SN z dnia 01.03.2007r., III CZP 94/06
9. Wyrok SN z dnia 24 lutego 2010 r. II UK 208/09, OSNP 2011, nr 15-16, poz. 217
10. Ustawa z dnia 6 marca 2018 r. - Prawo przedsiębiorców, Dz.U. 2018 poz. 646
11. Uzasadnienie do ustawy Prawo przedsiębiorców str. 33, dostęp z dn. 18.06.2019, <http://orka.sejm.gov.pl/Druki8ka.nsf/0/9E761CF9B6B03CBCC12581E10059DD88/%24File/2051.pdf>
12. Wyrok TK z dnia 18 lipca 2013 r. w sprawie SK 18/09, OTK Z. U. 2013, nr 6A, poz. 80, pkt III.7.1 uzasadnienia; NSA z dnia 13 listopada 2012 r., II OPS 2/12, NSAiWSA 2013, nr 2, poz. 23
13. Ciani O, Jommi C. (2014) The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. Drug Des Devel Ther (8):2273–2281.
14. EMA. (2016) Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-f_en.pdf.
15. FDA. (2017) Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
16. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf.
17. Zlecenie MZ do AOTMiT: Venclyxto, venetoclaxum, w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5146-131-2017-zlc>
18. Iskierka-Jażdżewska, Hus M, Szymczyk A. Przyczyny przerwania leczenia ibrutinibem w programie wczesnego dostępu do leku u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową: badanie obserwacyjne polskiej grupy ds. leczenia białaczek u dorosłych (PALG). Acta Haematologica Polonica 48 Supl. 1:48.

19. Zlecenie MZ do AOTMiT: Alecensa w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) – I linia leczenia. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5658-149-2018-zlc>.
20. ChPL Alecensa (alektynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_pl.pdf
21. Zlecenie MZ do AOTMiT: Revolade w programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10: D69.3)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6021-81-2019-zlc>.
22. ICWG Report, Report of the Indirect Comparisons Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: assessing indirect comparisons, <http://www.pbs.gov.au/industry/useful-resources/pbac-technical-working-groups-archive/indirect-comparisons-working-group-report-2008.pdf> [dostęp 2019.03.24]
23. EUnetHTA, Guideline. Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons, 2015, https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Comparators-Comparisons-Direct-and-indirect-comparisons_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf [dostęp 2019.03.24]
24. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Available from www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx. [dostęp 9.9.2019]
25. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD, The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997, 50(6), 683-691
26. Lumley T, Network meta-analysis for indirect treatment comparisons, *Statistics in Medicine*, 2002, 21(16), 2313-2324
27. Zlecenie MZ do AOTMiT: Leczenie dużych epizodów deprecyjnych u dorosłych, u których w eczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, AWA 2019, Analiza Weryfikacyjna AOTMiT, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/006/AWA/6_AWA_OT.4330.2.2019_Brintellix_\[wortioksetyna\]_MDD_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/006/AWA/6_AWA_OT.4330.2.2019_Brintellix_[wortioksetyna]_MDD_BIP.pdf) [dostęp 2019.03.24]
28. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment, *Health Technology Assessment*, 2004, 8(36).
29. Wasserstein RL, Lazar NA, The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose, *The American Statistician*, 2016, 70(2), 129–133
30. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA, Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ ”, *The American Statistician*, 2019, 73(S1), 1–19
31. van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH, Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial, *Health Economics*, 1994, 3(5), 309–319
32. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A, Cost-effectiveness acceptability curves—facts, fallacies and frequently asked questions, *Health Economics*, 2004, 13, 405–415
33. Garber AM, Advances in Cost-Effectiveness Analysis of Health Interventions, w: A.J. Culyer i J.P. Newhouse (red.), *Handbook of Health Economics*, vol 1A, pages 181–221. Elsevier North Holland, 2000
34. Shrimpe MG, Alkire BC, Grimes C, Chao TE, Poenaru D, Verguet S, Cost-Effectiveness in Global Surgery: Pearls, Pitfalls, and a Checklist, *World Journal of Surgery*, 2017, DOI 10.1007/s00268-017-3875-0
35. Hershey JC, Asch DA, Jepson C, Baron J, Ubel PA, Incremental and Average Cost-Effectiveness Ratios: Will Physicians Make a Distinction?, *Risk Analysis*, 2003, 23(1), 81–89
36. Graves N, McKinnon L, Leggett B, Newman B, Re-interpreting the data on the cost and effectiveness of population screening for colorectal cancer in Australia, *Australia and New Zealand Health Policy*, 2005, 2(10), DOI 10.1186/1743-8462-2-10
37. Garber AM, Phelps CE, Economic foundations of cost-effectiveness analysis, *Journal of Health Economics*, 1997, 16(1), 1-31
38. Hoch JS, Dewa CS, A Clinician's Guide to Correct Cost- Effectiveness Analysis: Think Incremental Not Average. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2008, 53(4), 267–274
39. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray CJL (red.), *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*, World Health Organization, Genewa, 2003
40. Zlecenie MZ do AOTMiT: Imbruvica, ibrutinibum, w ramach programu lekowego: "B.92: Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5882-17-2019-zlc>
41. Zlecenie MZ do AOTMiT: Jevtana, kabazytaksel, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, w ramach programu lekowego: "Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc>
42. Zlecenie MZ do AOTMiT: Kisqali, ribociclibum, w ramach programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5709-174-2018-zlc>
43. Zlecenie MZ do AOTMiT: Inflectra, infliximabum, w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5699-168-2018-zlc>

44. Zlecenie MZ do AOTMiT: Ocrevus, ocrelizumabum, w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5674-157-2018-zlc>
45. Zlecenie AOTMiT do MZ: Stelara, ustekinumabum, w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5676-158-2018-zlc>
46. Zlecenie MZ do AOTMiT: Caprelsa, vandetanibum, , we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)” <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5622-132-2018-zlc>
47. Zlecenie MZ do AOTMiT: Xtandi, enzalutamidum, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10: C61)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc>
48. Zlecenie MZ do AOTMiT: Rekovelle, folitropinum delta, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5524-87-2018-zlc>
49. Zlecenie MZ do AOTMiT: Babilon Pepti 1 Syneo, zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5518-84-2018-zlc>
50. Zlecenie MZ do AOTMiT: Dystardis, tetrabenazinum, tabletki, 25 mg, 112 tabl., kod EAN: 5909991307271 we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5235-169-2017-zlc>
51. Zlecenie MZ do AOTMiT: Xalkori, crizotinibum, w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5185-150-2017-zlc>
52. Zlecenie MZ do AOTMiT: Androtop, testosteronum, do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5122-119-2017-zlc>
53. Zlecenie MZ do AOTMiT: Gilenya, fingolimodum, w programie lekowym: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>
54. Zlecenie MZ do AOTMiT: Dacepton, Apomorphini hydrochloridum hemihydricum, w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5109-113-2017-zlc>
55. Zlecenie MZ do AOTMiT: Taltz, ixekizumabum, w ramach programu lekowego "Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5101-109-2017-zlc>
56. Zlecenie MZ do AOTMiT: Perjeta, pertuzumabum, w ramach programu lekowego "przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5060-089-2017-zlc>
57. Zlecenie MZ do AOTMiT: Xalkori, crizotinibum, w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4987-063-2017-zlc>
58. Zlecenie MZ do AOTMiT: BCG medac, prątki BCG do immunoterapii, do podawania do pęcherza moczowego, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4918-045-2017-zlc>
59. Zlecenie MZ do AOTMiT: Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4912-042-2017-zlc>
60. Zlecenie MZ do AOTMiT: Humira, adalimumabum, w ramach programu lekowego: leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) - część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa oka (ICD-10 H20.0, H30.0), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4900-036-2017-zlc>
61. Zlecenie MZ do AOTMiT: Diuver, torasemidum, , we wskazaniu: pierwotne nadciśnienie tetnicze oporne na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4879-027-2017-zlc>
62. Zlecenie MZ do AOTMiT: Xtandi, Enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, EAN 5909991080938 w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc>
63. Zlecenie MZ do AOTMiT: Soliris (ekulizumb), w ramach programu lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4733-183-2016-zlc>
64. Zlecenie MZ do AOTMiT: PKU Gel o smaku pomarańczowym, dieta eliminacyjna w fenylketonurii, proszek, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4689-164-2016-zlc>

65. Zlecenie MZ do AOTMiT: Esmya, uliprystal acetate, przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4685-162-2016-zlc>
66. Zlecenie MZ do AOTMiT: Diacomit, styrypentol, kaps. twarde, 500 mg, 60 kaps., EAN: 5909990017263 we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], Zespół Dravet) w uogólnionych napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4649-zlecenie-144-2016>
67. Zlecenie MZ do AOTMiT: Tafinlar, dabrafenib, Mekinist, trametynib, "leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4590-115-2016-zlc>
68. Zlecenie MZ do AOTMiT: Humira, Adalimumab, Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4476-065-2016-zlc>
69. Zlecenie MZ do AOTMiT, Opdivo, niwolumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4222-155-2015-zlc>
70. Zlecenie MAZ do AOTMiT: Keytruda, pembrolizumab, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4212-148-2015-zlc>
71. Zlecenie MZ do AOTMiT: Inflectra, Infliximabum, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4204-144-2015-zlc>
72. Zlecenie MZ do AOTMiT: Carbaglu, kwas kargluminowy, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4190-137-2015-zlc>
73. Zlecenie MZ do AOTMiT: Cortiment MMX, budezonid, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4079-086-2015-zlc>
74. Zlecenie MZ do AOTMiT: Olysio, symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułki, EAN 5909991142360; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4058-076-2015-zlc>
75. Zlecenie MZ do AOTMiT: Sirturo (bedakilina), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4019-057-2015-zlc>
76. Zlecenie MZ do AOTMiT: Cometriq, kabozantynib, w ramach programu lekowego "Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc>
77. Zlecenie MZ do AOTMiT: Lyrica, Pregabalinum, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3966-039-2015-zlc>
78. Zlecenie MZ do AOTMiT: Adrenalina WZF, adrenalinum, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3957-037-2015-zlc>
79. Zlecenie MZ do AOTMiT: Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., EAN 5909991088170, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G.35)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3850-014-2015-zlc>
80. Zlecenie MZ do AOTMiT: Olysio, symeprevir; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2" <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3848-012-2015-zlc>
81. Zlecenie MZ do AOTMiT: Komboglyze, Sksagliptyna Metforminy chlorowodorek, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3846-011-2015-zlc>
82. Zlecenie MZ do AOTMiT: Remsima, infliximabum, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0 łuszczycza pospolita)" <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3833-009-2015-zlc>
83. Zlecenie MZ do AOTMiT: MabThera, rituximabum, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy], C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3312>
84. Zlecenie MZ do AOTMiT: Nevanac (nepafenac), we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku plamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/843-materialy-2013/1463-225-2013-zlc>
85. Zlecenie MZ do AOTMiT: Remsima, infliximabum, w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5642-142-2018-zlc>
86. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Sep. 2018, <https://training.cochrane.org/handbook>