

Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego — specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii

Rafał Zyśk¹, Maciej Niewada²

Artykuł i komentarz opublikowano równoległe w czasopiśmie *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013, tom 9, nr 2, 41–54

Celem artykułu jest ocena miary, jaką jest dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY), w określaniu rzeczywistej wartości uzyskanych korzyści zdrowotnych pod wpływem przeciwnowotworowego leczenia (szczególnie wobec zmian prawnych wprowadzonych w Polsce w 2012 roku ustawą o refundacji leków, wyrobów medycznych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz aktami wykonawczymi do ustawy). Autorzy porównują rozwiązania w zakresie oceny ekonomicznej leków przeciwnowotworowych, które są stosowane w systemach refundacyjnych Polski, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii i Niemiec. Wyboru systemów uwzględnionych w porównaniu dokonano na podstawie doświadczenia danego kraju w przeprowadzaniu oceny technologii medycznych przez agendy rządowe, dostępności danych oraz referencyjności dla Agencji Oceny Technologii Medycznych w procesie przygotowywania rekomendacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu publikacji zdefiniowano kluczowe problemy związane z QALY w ocenie metod leczenia przeciwnowotworowego, którymi są: niska czułość kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D na zmiany w stanach zdrowia chorych onkologicznie, metodologia pomiaru użyteczności stanów zdrowia w chorobie nowotworowej, „sztywny” próg efektywności kosztowej dla wszystkich technologii medycznych bez względu na specyfikę choroby (wyłącznie w Polsce). Ze względu na sposób, w jaki obliczana jest wartość QALY, istnieją istotne ograniczenia w odniesieniu do możliwości odpowiedniego uchwycenia wartości poprawy zdrowia istotnej dla chorych na nowotwory.

Economic evaluation of anti-cancer therapies — specific approach and challenges of clinical outcomes assessment in oncology

The use of QALY (quality adjusted life years) metric to quantify clinical benefit in oncological settings is limited and does not correspond with role and importance of QALY introduced with legal changes implemented in Poland in 2012 by Reimbursement Act.

The authors compare different approaches to economic evaluation of anti-cancer therapy in Poland, UK, Canada, Australia and Germany. The country were considered based on health technology assessment orientated reimbursement system, specific approach applied for anti-cancer or end-of-life therapies and benchmarking in recommendations issued by Agency of Health Technology Assessment in Poland. Following literature review the key problems concerning QALY in the evaluation of antineoplastic treatments were defined, i.e. EQ-5D is relatively insensitive to changes in health status of cancer patients, limitations of health utility measurement in cancer, fixed threshold of cost-effectiveness for all medical technologies regardless of disease specificity.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 2: 144–156

Słowa kluczowe: rok życia skorygowany o jakość, ograniczenia pomiaru przeżycia skorygowanego o jakość, efektywność kosztowa, próg efektywności kosztowej, refundacja, polityka lekowa, ocena technologii medycznych, agencje oceny technologii medycznych, farmakoekonomika, polityka zdrowotna

Key words: QALY, limitations of QALY, cost-effectiveness, cost-effectiveness threshold, reimbursement, drug policy, health technology assessment, health technology assessment agencies, pharmacoeconomics, health policy

¹Kancelaria doradcza Health Economics Consulting

²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp

Ocenę ekonomiczną technologii medycznych wprowadzono do systemów refundacyjnych, aby pomóc podejmującym decyzje w zapewnieniu optymalnej efektywności służby zdrowia. Gdyby zasoby były nieograniczone i publiczny system ochrony zdrowia mógł zapewnić dostęp do dowolnej technologii medycznej każdemu choremu, ocena ekonomiczna byłaby zbędna. Niestety braku zasobów nie da się uniknąć, co powoduje odrzucanie niektórych — mniej efektywnych — technologii zdrowotnych. Ocena ekonomiczna w publicznej opiece zdrowotnej zapewnia podejmującym decyzje przydatne narzędzie, które umożliwia porównanie konkurencyjnych technologii pod względem możliwych do uzyskania korzyści oraz optymalizuje alokację zasobów, które zostaną zużyte w celu uzyskania określonych korzyści zdrowotnych. Równocześnie proces ten może stanowić dodatkową przeszkodę w uzyskaniu dostępu chorych do nowych metod leczenia. Najczęściej stosowane metody oceny ekonomicznej to analiza efektywności kosztowej (CEA, *cost-effectiveness assessment*) oraz analiza użyteczności kosztów (CUA, *cost-utility analysis*). Oba podejścia opierają się na założeniu, że nawet w ramach istniejących ograniczeń pod względem zasobów finansowych istnieją możliwości uzyskania korzyści zdrowotnych przez racjonalne wykorzystanie środków. Główna różnica dotyczy sposobu prezentacji korzyści zdrowotnych. W wypadku CEA korzyści wyraża się w formie wyników pośrednich (np. koszty jednego przypadku unikniętej lub wyleczonej choroby nowotworowej), w CUA korzyści zaś określa się w latach życia skorygowanych o jakość (QALY, *quality-adjusted life years*). Jednostka QALY wyraża ogólne korzyści zdrowotne i łączy jakość życia związaną ze zdrowiem oraz umieralność (przeżywalność). Wyniki CUA są przedstawiane za pomocą wskaźnika inkrementalnej użyteczności kosztowej (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), który wyraża koszt poniesiony na uzyskanie dzięki danej technologii medycznej jednego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY).

Aby rozstrzygnąć, czy nowa technologia medyczna jest warta swojego kosztu, strony podejmujące decyzje muszą porównać ICUR dla nowej technologii z wysokością progowej kwoty przyjętej w danym systemie. Pozytywną korzyść netto dla systemu zdrowotnego odnotowuje się wyłącznie dla technologii medycznych poniżej określonego progu (technologie efektywne kosztowo). Korzyści zdrowotne wynikające z interwencji efektywnych kosztowo powinny być wyższe niż koszty utraconych korzyści związane ze świadczeniami, które trzeba będzie wyeliminować w związku z wprowadzeniem nowych interwencji.

Jednocześnie w coraz liczniejszych doniesieniach naukowych wskazuje się, że jednostka QALY — w związku ze swoją konstrukcją — może nie stanowić metody właściwej do oceny przeciwnowotworowego leczenia (szczególnie w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej).

Można stwierdzić, że głównym problemem związanym z wykorzystaniem QALY w ocenie ekonomicznej leczenia nowotworów są techniki wykorzystane do opisanie i przypisania właściwych użyteczności stanom zdrowia w przebiegu choroby nowotworowej oraz odpowiednie źródło tych informacji. W zależności od przyjętej metody do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia, wyniki wyrażone w QALY mogą się nieco różnić, co w ocenie niektórych badaczy uwidacznia się najczęściej w przypadku stanów zdrowia chorych na nowotwory.

Przegląd systemów oceny technologii medycznych Wielka Brytania

Brytyjski system ochrony zdrowia ma przede wszystkim charakter publiczny i obejmuje różne fundusze oraz inne instytucje zapewniające świadczenie opieki zdrowotnej. Około 3/4 budżetu brytyjskiej służby zdrowia (UK NHS, National Health Service) przekazywane jest na rzecz funduszy podstawowej opieki zdrowotnej (PCT, *primary care trust*), które odpowiadają za zapewnienie opieki zdrowotnej i poprawę zdrowia na poziomie lokalnym. Fundusze podstawowej opieki zdrowotnej mają własne budżety i określają własne priorytety w ramach nadrzędnych priorytetów i budżetów ustalanych przez właściwe regionalne urzędy strategiczne ds. ochrony zdrowia i przez Ministerstwo Zdrowia [1].

W Wielkiej Brytanii istnieją 3 publiczne instytucje zajmujące się oceną technologii zdrowotnych, które dokonują jednocześnie oceny ekonomicznej. Celem tych organów jest poprawa ogólnego standardu opieki, ograniczenie różnic pod względem postępowania w praktyce klinicznej oraz zapewnienie najlepszego wykorzystania zasobów w celu uzyskania największych korzyści zdrowotnych.

W Wielkiej Brytanii działają 3 agencje oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Clinical Excellence* (NICE);
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), który działa na terenie Szkocji;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), który działa na terenie Walii.

Wymienione organy przygotowują rekomendacje dotyczące finansowania technologii medycznych, biorąc pod uwagę względną efektywność kosztową i decydują o przyjęciu lub odrzuceniu technologii. Wszystkie stosują standardowy próg wynoszący najczęściej 30 000 funtów/QALY i każdy definiuje sytuacje, w których akceptowane jest przekroczenie standardowego progu. Różnią się jednak stosowane przez nie procesy i metody oceny. Najbardziej opiniotwórczy jest NICE. Proces oceny technologii medycznej w NICE uwzględnia zarówno analizy efektywności kosztowej opracowane przez ośrodki zewnętrzne na zlecenie NICE, jak i analizy przedłożone przez producenta. Oba rodzaje dokumentacji mają różny wpływ na proces decyzyjny, ale

Tabela I. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia

Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia (<i>EOL guidance</i>)	
1.	Nowa metoda leczenia jest wskazana u chorych o średnim oczekiwanym przeżyciu krótszym niż 24 miesiące
2.	Istnieją wiarygodne dowody naukowe wskazujące, że nowa metoda leczenia oferuje wydłużenie życia przynajmniej o 3 miesiące w porównaniu z obecnie refundowanym w tym wskazaniu postępowaniem
3.	Populacja chorych określona wskazaniem rejestracyjnym jest nieliczna

Wyższy próg dla QALY ma zastosowanie, kiedy wszystkie te warunki są spełnione łącznie

Tabela II. Dodatkowe obowiązki NICE podczas oceny ekonomicznej metod leczenia stosowanych u schyłku życia

Komisje NICE, stosując wytyczne dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia, powinny dodatkowo:	
1.	Ocenić wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę danych
2.	Oszacować wartość dodaną i efektywność kosztową nowej metody leczenia wobec opcjonalnych sposobów postępowania
3.	Zarekomendować gromadzenie danych umożliwiających ocenę wpływu nowej terapii na przeżycie całkowite

zastosowanie obu pozwala na pełną agregację danych oraz daje wyraźne korzyści dla systemu ochrony zdrowia [2].

Podobnie jak Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce, brytyjski NICE dokonuje pomiaru efektywności kosztowej technologii medycznych pod względem wskaźnika ICUR wyrażającego dodatkowy koszt poniesiony na uzyskanie 1 QALY. Do celów referencyjnych wymaga się dowodów naukowych potwierdzających korzystny wpływ nowego leku na jakość życia związaną ze zdrowiem (*HR-QoL, health-related quality of life*) i norm użyteczności opracowanych dla populacji brytyjskiej. Normy te oceniono na populacji brytyjskiej w badaniu ankietowym w 1993 roku i obecnie coraz częściej sygnalizuje się potrzebę ich aktualizacji [3].

Nowy lek uznaje się za efektywny kosztowo, jeżeli jego skuteczność kliniczna (w porównaniu z dostępnymi opcjami) uzasadnia jego dodatkowy koszt. Standardowo NICE zaleca finansowanie, gdy wartość graniczna QALY wynosi do 30 000 funtów. W związku ze zjawiskiem przekraczania wymienionego progu przez większość innowacyjnych metod leczenia przeciwnowotworowego stosowanie identycznego sposobu oceny ekonomicznej dla wszystkich technologii medycznych — niezależnie od wskazania — wzbudzało liczne kontrowersje. Społeczne ciało doradcze — *Citizens' Council*, biorące udział w procesie przygotowywania rekomendacji przez NICE, zwróciło się do rządu z wnioskiem o ustalenie priorytetów w zakresie metod leczenia i chorób z uwzględnieniem kryteriów obejmujących poziom innowacyjności, potrzeby chorych i wartość społeczną. Rządowe kryteria miały być następnie uwzględniane przez opiniujących ekspertów klinicznych i *Citizens' Council*. Po długiej debacie publicznej toczącej się w Wielkiej Brytanii NICE opracował wytyczne dla swoich komisji, zmieniające sposób oceny leków wydłużających życie u terminalnie chorych [4]. Nowe wytyczne NICE dla metod leczenia stosowanych

u schyłku życia (*EOL, end-of-life guidance*) stworzono na podstawie 12-miesięcznej debaty dotyczącej możliwości poprawy dostępu chorych do kosztownych metod leczenia finansowanych przez brytyjskiego płatnika publicznego (NHS) [5, 6]. Wprowadzone w 2009 roku przez NICE nowe wytyczne stanowiły odpowiedź na zamówiony przez rząd brytyjski przegląd rozwiązań umożliwiających lepszy dostęp pacjentów do leków onkologicznych w ramach środków NHS pochodzących z podatków, bez obciążających pacjentów dopłat [7].

Tylko od stycznia 2009 roku do grudnia 2010 roku wytyczne dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia miały kluczowy wpływ na kilka leków ocenianych przez NICE, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY przekraczał przyjmowany standardowo przez NICE próg 30 000 funtów/QALY [8]. Do 28 lutego 2013 roku opublikowano 32 rekomendacje, w których uwzględniono kryteria EOL, z czego tylko 12 było pozytywnych [9].

W tabelach I i II zaprezentowano kryteria stosowane wobec leków przez NICE, po których spełnieniu dopuszczalne jest zastosowanie wyższego progu efektywności kosztowej.

Jeśli wziąć pod uwagę, że NICE nie ma uprawnień do negocjowania cen, producenci leków w celu poprawy dostępności chorych do innowacyjnych metod leczenia coraz częściej stosują instrumenty dzielenia ryzyka (*patient access schemes, risk-sharing schemes*), co ma szczególne zastosowanie w przypadku wysokokosztowych metod [10]. Instrumenty dzielenia ryzyka pozwalają na efektywną redukcję kosztu nowej metody dla NHS bez wpływu na cenę na liście leków refundowanych, co jest niezwykle istotne dla producentów w związku z referencyjnością Wielkiej Brytanii dla wielu innych krajów w procesie ustalania cen leków [11]. Niestety mimo stosowania instrumentów dzielenia ryzyka oraz specjalnej polityki względem metod leczenia stosowanych u schyłku życia NICE nadal nie rekomenduje około 30%

drogich leków przeciwnowotworowych z powodu braku efektywności kosztowej [12]. Z tego powodu rząd brytyjski zapowiedział wprowadzenie z początkiem 2014 roku radykalnych reform ukierunkowanych na poprawę dostępności chorych do innowacyjnych metod leczenia, które uwzględnią między innymi negocjowanie cen nowych leków przed ich pojawieniem się na rynku brytyjskim. Dodatkowo, oprócz stosowanej obligatoryjnie przez NICE porównawczej analizy klinicznej i analizy efektywności kosztowej, negocjacje będą uwzględniały szersze korzyści społeczne, stopień zaawansowania choroby i poziom innowacyjności prezentowany przez nową terapię [13, 14].

Z początkiem 2012 roku NICE rozpoczął prace nad standardami i oceną kosztów w opiece społecznej (np. opieka domowa dla osób w podeszłym wieku), które w najbliższej przyszłości będą brane pod uwagę podczas ustalania cen leków. Zmiany prawne dotyczą również przyznania NICE większej niezależności politycznej — będzie teraz nadzorowany przez parlament, a nie przez ministra zdrowia.

Agendą rządową oceniającą dla szkockiego NHS efektywność kliniczną i ekonomiczną leków jest *Scottish Medicines Consortium* (SMC). Formalnie SMC nie obowiązuje „sztywny” próg dotyczący kosztu uzyskania QALY, powyżej którego nowe technologie medyczne nie mogą być refundowane. W praktyce SMC najczęściej uznaje, że metoda leczenia jest efektywna kosztowo, gdy koszt uzyskania QALY jest niższy od 20 000 funtów. Dla leków, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi 20 000–30 000 funtów, SMC może zaakceptować wnioski w przypadku znacząco wyższej korzyści klinicznej leku ocenianego w porównaniu z obecnie stosowanym postępowaniem. Dodatkowo SMC może wziąć pod uwagę inne czynniki i wydać opinię pozytywną w przypadku kosztu uzyskania dodatkowego QALY powyżej 30 000 funtów, co umożliwia urzędowi pewną elastyczność [15].

W Szkocji koszt uzyskania dodatkowego QALY jest tylko jednym z elementów ewaluacji nowego leku. Względnie wysoki koszt uzyskania QALY nie przesądza zajęcia przez SMC negatywnego stanowiska, gdyż inne czynniki mogą kompensować wysoki koszt QALY. Wyższy koszt uzyskania QALY może być zaakceptowany przez SMC, gdy:

- istnieją wiarygodne dowody naukowe na istotną poprawę czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) przy akceptowalnej jakości życia (istotna poprawa OS — standardowo wydłużenie mediany OS o przynajmniej 3 miesiące, z każdorazową oceną indywidualną dla danego kontekstu klinicznego);
- istnieją wiarygodne dowody naukowe na istotną poprawę jakości życia (z poprawą lub bez poprawy OS);
- istnieją wiarygodne dowody naukowe potwierdzające możliwość uzyskania dodatkowej lub swoistej korzyści zdrowotnej przez określone podgrupy chorych, u których oceniany lek może być w praktyce zastosowany;

- brak alternatywnych możliwości leczenia o udowodnionej korzyści klinicznej, finansowanych przez NHS w analizowanym wskazaniu;
- oceniany lek stanowi alternatywne postępowanie dla metod niezarejestrowanych, ale w praktyce klinicznej w Szkocji stanowiących dotąd jedyną opcję terapeutyczną w danym wskazaniu.

Scottish Medicines Consortium może brać pod uwagę również inne okoliczności, które są podnoszone przez producenta leku, ekspertów klinicznych i stowarzyszenia chorych. Dodatkowe okoliczności głównie zależą od specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego oraz ocenianego leku, co uniemożliwia formalne skategoryzowanie. Niezależnie od ograniczeń jednostka QALY — w ocenie SMC — jest wysoce pomocna w wiarygodnym porównywaniu korzyści leków i jest kluczowy w procesie oceny ekonomicznej nowych metod leczenia. Jeśli oceniany lek uzyskał w Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) status leku sierocego (*orphan drug*), to SMC może zaakceptować nieco wyższy poziom niepewności danych dotyczących skuteczności i efektywności kosztowej niż przyjęty dla leków standardowych. Jednak koszt uzyskania dodatkowego QALY brany jest pod uwagę również w przypadku leków sierocych.

Należy podkreślić, że koszt QALY oceniany przez SMC dla każdego leku nigdy nie stanowi jedynej podstawy dla podjętej ostatecznie decyzji [16].

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) to trzeci urząd w Wielkiej Brytanii odpowiedzialny za ocenę technologii medycznych, pełniący funkcję doradczą dla rządu Walii i brytyjskiego ministra zdrowia. Rekomendacje AWMSG dotyczące leków odgrywają rolę pośrednią wobec finalnych rekomendacji NICE, jednak są obowiązujące dla płatnika publicznego na terenie Walii.

All Wales Medicines Strategy Group również przeprowadza ocenę ekonomiczną nowych leków z uwzględnieniem progu efektywności kosztowej ustalonego na poziomie 30 000 funtów. Jednocześnie AWMSG dopuszcza przekroczenie tego progu w przypadku oceny leków stosowanych u schyłku życia, oferujących poprawę mediany przeżycia całkowitego (*life extending, end of life treatment*), pod warunkiem że:

- lek jest wskazany do leczenia chorych o średnim oczekiwanym przeżyciu krótszym niż 24 miesiące (możliwa estymacja na podstawie mediany czasu przeżycia uzyskanej w grupie kontrolnej w badaniu rejestracyjnym);
- istnieją wiarygodne dowody naukowe wskazujące na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego o przynajmniej 3 miesiące w porównaniu z aktualnie refundowanym leczeniem;
- wskazanie rejestracyjne leku odnosi się do niewielkiej populacji nieuleczalnie chorych.

Australia

W Australii od 60 lat instytucją opracowującą rekomendacje o finansowaniu leków ze środków publicznych jest *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC). W procesie formułowania rekomendacji brane pod uwagę są zarówno aspekty kliniczne, jak i farmakoekonomiczne [17]. Mimo że ostateczną decyzję podejmuje minister do spraw zdrowia, to jednak nie może ona być inna niż rekomendacja PBAC (szczególnie nie jest możliwe refundowanie tych technologii medycznych, które PBAC ocenił negatywnie). Australijski PBAC podczas analizy kosztów nie przyjmuje i nie wydaje opinii na podstawie oficjalnego i określonego co do wartości prognozy kosztowej efektywności. Istotne — w ocenie PBAC — jest to, aby nowa i kosztowna metoda leczenia przedstawiała postęp w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa, co jest warunkiem *sine qua non* uzyskania finansowania ze środków publicznych. Mimo znacznie bardziej etatystycznego podejścia do efektywności kosztowej niż w Wielkiej Brytanii w Australii technologie medyczne stosowane w końcowym okresie życia nie są oceniane w ramach odmiennej i dedykowanej procedury. W ocenie ważne są natomiast dostępność do alternatywnych procedur medycznych, skuteczność dostępnych metod leczenia, wartość prognozowanych kosztów całkowitych leczenia z perspektywy płatnika, cena nowej technologii w przypadku jej nier refundowania, niepewność oszacowania efektywności kosztowej, możliwość stosowania leczenia poza refundowanymi wskazaniami (także jasna konstrukcja wskazań refundacyjnych, które precyzyjnie wskażą docelowe grupy chorych, u których zastosowane leczenie jest kosztowo-efektywne), ryzyko rozwoju działań niepożądanych w przypadku ułatwionego poprzez refundację powszechnego dostępu (np. antybiotyki i rozwój oporności). Obowiązuje także zasada *rule of rescue*, która dotyczy kosztownych, ale skutecznych metod leczenia stosowanych w leczeniu rzadkich lub śmiertelnych chorób, dla których nie jest dostępne inne leczenie. Jednak zasada ta jest stosowana wyjątkowo, ponieważ warunki jej wykorzystania obejmują:

- brak farmakologicznego lub nefarmakologicznego alternatywnego leczenia docelowej grupy chorych;
- ciężki, postępujący i prowadzący do przedwczesnej umieralności charakter choroby;
- względnie nieliczna grupa chorych;
- istnienie wymiernych korzyści klinicznych, które uzasadniają określenie *rescue from the medical condition* (termin ten nie jest doprecyzowany).

Reguła *rule of rescue* dotyczy tylko tych technologii medycznych, które zostałyby ze względu na niską efektywność kosztową odrzucone przez PBAC. Ta zasada może być wykorzystana przez PBAC w ocenie korzyści w celu uzasadnienia pozytywnej rekomendacji technologii medycznej spełniającej wymienione kryteria.

Dodatkowo PBAC rekomenduje leczenie w ograniczonej grupie chorych (np. leki ostatniego lub kolejnego wyboru) w przypadku braku lub niemożliwości zastosowania alternatywnej metody postępowania lub nieskuteczności uprzednio stosowanych metod [18]. Możliwe są także instrumenty podziału ryzyka: finansowe i oparte na efektach terapeutycznych (np. refundacja wyłącznie u chorych uzyskujących określone, zdefiniowane przed leczeniem kryteria skuteczności klinicznej).

W Australii działa jeszcze jeden sposób finansowania bardzo drogich i kosztowo nieefektywnych metod leczenia stosowanych w chorobach rzadkich, czyli *The Life Saving Drugs Program*. Ten sposób finansowania dotyczy tylko metod leczenia, których stosowanie zmniejsza umieralność i wydłuża przeżycie chorych (obecnie obejmuje chorych z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi oraz napadową nocną hemoglobinurią — zespół Marchiafavy-Micheliego). Nie ma dodatkowych ograniczeń w zakresie chorób lub metod leczenia, które mogą być objęte programem. Zawsze jednak refundacja ma charakter indywidualnych decyzji w odniesieniu do poszczególnych chorych i zależy od 10 kryteriów (m.in. udowodniona skuteczność i spodziewany wpływ na przeżycie chorych, brak alternatywnego leczenia i znaczna umieralność w przebiegu choroby oraz wysoka cena rozpatrywanej technologii, która stanowi istotne ograniczenie w finansowaniu ze środków własnych chorego).

Kanada

W Kanadzie nie ma powszechnie przyjętej i stosowanej przez Kanadyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (CADTH, *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*) granicy opłacalności procedur medycznych. Analiza rekomendacji wskazuje jednak, że prawdopodobieństwo negatywnej rekomendacji znacznie rośnie w przypadku kosztu QALY powyżej 50 tysięcy kanadyjskich dolarów i jest niemal pewne dla wartości powyżej 70 tysięcy. Natomiast w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz leków przeciwnowotworowych akceptowane są wyższe wartości [19, 20].

Z pewnością należy podkreślić, że specyfika przeciwnowotworowych leków znalazła odzwierciedlenie w powołaniu specjalnego, dedykowanego lekom onkologicznym zespołu oceniającego i wydającego stosowne rekomendacje: „pan-Canadian Oncology Drug Review” (pCODR), który od 2010 roku zastąpił „Joint Oncology Drug Review” (JODR). Proces oceny prowadzony przez pCODR jest sformalizowany i określony ramami czasowymi oraz uwzględnia opinie klinicystów, ekspertów ekonomicznych, producentów i przede wszystkim chorych. Proces oceny leków przeciwnowotworowych jest podobny do stosowanego wobec metod leczenia innych chorób i opiera się na analogicznych przesłankach oraz danych. Leki przeciwnowotworowe są oceniane pod

kątem identycznych aspektów klinicznych i ekonomicznych, ale z uwzględnieniem specyfiki chorób onkologicznych.

Niemcy

W ostatnich latach system refundacji leków w Niemczech istotnie się zmienił, co przyczyniło się do ograniczenia refundacji i wdrożenia rozwiązań racjonalizujących wydatki publiczne związane z finansowaniem technologii medycznych. Od stycznia 2011 roku wszystkie nowe leki są oceniane przez *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) pod kątem korzyści, które przynoszą względem już dostępnych metod postępowania. Producenci wszystkich nowych leków są zobligowani do przedstawienia danych o względnej efektywności, która jeśli zostaje potwierdzona przez IQWiG, jest podstawą do indywidualnych negocjacji cenowych. Swoistym wyjątkiem są leki stosowane w chorobach rzadkich lub leki stosowane w końcowym okresie życia, które w poprzedzającym roku generowały wydatki nieprzekraczające kwoty 50 milionów euro. Jeśli IQWiG oceni technologię jako nieprzynoszącą dodatkowych korzyści, to lek może być refundowany tylko w ramach już istniejącej grupy limitowej [21]. W ocenie efektywności klinicznej IQWiG deklaruje, że opiera się wyłącznie na potwierdzonych i wiarygodnych efektach (np. wpływ na umieralność, chorobowość lub jakość życia). Warto podkreślić, że taka ocena jest często wyzwaniem. Gdy IQWiG przeprowadził systematyczny przegląd miar efektów terapeutycznych w raku piersi i raku jelita grubego, podkreślił niepełną korelację między czasem przeżycia do progresji nowotworu a całkowitym przeżyciem, co istotnie rzutuje na interpretację wyników badań klinicznych i obiektywną ocenę korzyści terapeutycznych [22]. Dodatkowo IQWiG wskazuje także na potrzebę oceny istotności klinicznej wyników badań klinicznych, a nie tylko statystycznej. Z tym zagadnieniem wiąże się pojęcie minimalnej istotnej klinicznie różnicy skuteczności, która może także posłużyć dychotomizacji wyników badań (określenie odsetka osób, które uzyskały skuteczność nie mniejszą niż minimalna istotna klinicznie zmiana). W ten sposób przedstawienie i analiza wyników badań mogą wskazać na istotnie mniej korzystne działanie niż analiza średniej, nawet istotnej statystycznie zmiany. Nie dotyczy to jednak przeżycia, w którym nawet niewielka zmiana jest postrzegana przez IQWiG jako istotna.

Mimo że największy europejski rynek, jakim są Niemcy, dopiero od niedawna jest zorientowany na politykę racjonalizacji wydatków na podstawie danych klinicznych i farmakoekonomicznych, to jednak trzeba podkreślić, że ocena technologii medycznych wkracza, chociaż powoli i niepewnie, w refundacyjne procesy decyzyjne w tym kraju.

W Niemczech podejście do oceny technologii prowadzonej przez IQWiG spowodowało odrzucenie uniwersalnego, restrykcyjnego stosowania estymacji kosztu uzyskania

dodatkowego QALY ze względu na obawy etyczne i metodologiczne związane z oceną korzyści płynących z leczenia różnych chorób, determinujących wartość QALY [23].

Polska

Obowiązek przedkładania raportu oceny technologii medycznej (w tym analizy ekonomicznej, która jest składową uzasadnienia do wniosku refundacyjnego dla leków niemających refundowanego odpowiednika) w Polsce uregulowano ustawowo. Zgodnie z przepisem ustawowym analiza ekonomiczna powinna być opracowana z perspektywy płatnika (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz świadczeniobiorcy [24]. Jednocześnie ustawa wprowadziła, jako jedno z kryteriów obejmowania nowego leku refundacją, koszt uzyskania QALY, dla którego ustalono „sztywny” próg. Wysokość progu równa jest trzykrotności produktu krajowego brutto (PKB) na jednego mieszkańca, określanego obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w sprawie szacunków wartości PKB na jednego mieszkańca. Należy podkreślić, że wartość PKB na jednego mieszkańca, do której odwołuje się ustawa o refundacji, dotyczy uśrednionej wartości PKB za 3 lata. Należy pamiętać, że najnowsze obwieszczenie Prezesa GUS określa wartość PKB na jednego mieszkańca w latach 2008–2010 [25]. Występuje w związku z tym istotna rozbieżność czasowa oceny ekonomicznej z wartością progu opłacalności procedur medycznych.

Zgodnie z komunikatem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), który obowiązuje w 2013 roku, próg dla kosztu QALY wynosi 105 801 zł. Wartość ta powinna być stosowana w analizach ekonomicznych jako punkt odniesienia do oszacowania kosztu uzyskania QALY, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych przez nową metodę leczenia [26].

Szczegółowe wytyczne przeprowadzania oceny ekonomicznej technologii medycznych w Polsce Prezes AOTM wprowadził zarządzeniem z 4 stycznia 2010 roku. W opublikowanych w 2009 roku przez AOTM polskich wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się stosowanie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z opublikowanych badań. Dopuszczalne jest przeprowadzenie pomiaru jakości życia w populacji chorych lub pomiaru preferencji w populacji ogólnej pod warunkiem zachowania standardów uznanych w piśmiennictwie i przedstawienia szczegółowego opisu zastosowanych metod [27].

W przypadku opierania się na opublikowanych danych AOTM nakazuje ocenę ewentualnych różnic w wartościach użyteczności w poszczególnych badaniach. Należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce populacji docelowej. Autorzy analiz powinni uzasadnić wybór zestawu użyteczności i scharakteryzować metody zastosowane przez autorów badania. Dodatkowo AOTM wymaga przeprowadzenia przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis*

Tabela III. Wymagania agend rządowych dotyczące danych ekonomicznych w podejmowaniu decyzji refundacyjnych w wybranych krajach (za [34])

Kraj	Agencja rządowa	Dane ekonomiczne dotyczące zdrowia	Oszacowanie kosztu QALY
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Belgia	<i>Medicine Reimbursement Committee</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Kanada	<i>Common Drug Review</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Dania	<i>Danish Medicines Agency</i>	Nieobowiązkowe	Opcjonalnie
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Medicines Consortium</i>	Obowiązkowe	Obowiązkowe*
Finlandia	<i>Pharmaceutical Pricing Board</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Francja	<i>High Health Authority</i>	Nieobowiązkowe	Nieokreślone oficjalnie
Niemcy	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Holandia	<i>Health Care Insurance Board</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie, ale ocena QALY preferowana
Norwegia	<i>Norwegian Medicines Agency</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Szwecja	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Portugalia	<i>Istituto Nacional da Farmácia e do Medicamento</i>	Obowiązkowe	Opcjonalnie
Polska	Agencja Ochrony Technologii Medycznych	Obowiązkowe	Obowiązkowe

*Wielka Brytania w ostatnim czasie odchodzi od restrykcyjnego stosowania wskaźnika koszt/QALY w rekomendacjach dotyczących decyzji refundacyjnych

Registry [28] pod kątem innych wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia.

Agencja Oceny Technologii Medycznych zaleca wykorzystanie pośrednich metod pomiaru preferencji, czyli zwalidowanych kwestionariuszy w języku polskim. Jakkolwiek dopuszczalne jest również stosowanie bezpośrednich metod pomiaru preferencji dla potrzeb oceny użyteczności. W przypadku pomiaru preferencji przy użyciu kwestionariusza EQ-5D AOTM zaleca wykorzystanie polskiego zestawu norm użyteczności, uzyskanego za pomocą metody handlowania czasem [29]. Autorzy analiz po wykonaniu pomiaru użyteczności powinni uzasadnić wybór narzędzia, szczególnie scharakteryzować populację docelową oraz opisać zastosowane metody. Autorzy powinni dążyć do tego, aby wagi użyteczności przyjęte w analizie, oparte na piśmiennictwie lub pochodzące z badań własnych, były uzyskane za pomocą jednej metody pomiaru. W praktyce publikowane przez AOTM analizy ekonomiczne w większości przypadków nie pozwalają na dokładne ustalenie zastosowanej metodologii ze względu na traktowanie ich przez AOTM jako poufnych danych przedsiębiorcy.

Gdy zachodzi potrzeba przełożenia efektywności eksperymentalnej (tzn. wyników pośrednich, wyrażonych w skali specyficznej dla badanej choroby) na wyniki końcowe użyteczności (np. zyskane lata życia, zyskane QALY), AOTM — podobnie jak większość zagranicznych agencji oceny technologii medycznych — zaleca przeprowadzenie modelowania.

W praktyce oszacowany koszt QALY dla nowych leków przeciwnowotworowych, z których większość stanowią

leki ukierunkowane molekularnie, oceniany przez AOTM w większości przypadków przekracza przewidziany ustawowo, „sztywny” próg efektywności kosztowej. Poprawę efektywności kosztowej można uzyskać dzięki zastosowaniu instrumentów dzielenia ryzyka, jednak w niektórych przypadkach również to podejście nie zapewnia osiągnięcia oczekiwanego przez decydenta poziomu kosztowego (efektywności kosztowej).

W razie negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości funkcjonującej w AOTM w stosunku do efektywności kosztowej producent ocenianej technologii medycznej w większości przypadków musi w toku negocjacji z Komisją Ekonomiczną sprostać oczekiwaniom związanym z ceną progową lub instrumentem dzielenia ryzyka, których zadaniem jest uzyskanie efektywnego kosztowo poziomu finansowania leku.

W tabeli III zestawiono wymagania w zakresie oceny ekonomicznej w wybranych krajach. Jak pokazuje opublikowane w 2012 roku na łamach „European Journal of Cancer Care” porównanie, najbardziej restrykcyjne wymogi dotyczą Polski oraz Wielkiej Brytanii. Jednak należy zaznaczyć, że zarówno NICE, jak i SMC przewidują sytuacje wyjątkowe, w których dopuszcza się wyższy koszt uzyskania QALY.

Ograniczenia QALY w onkologii

QALY stanowi uniwersalną jednostkę pomiaru wyników interwencji zdrowotnych, którą można zastosować w odniesieniu do wszystkich osób i we wszystkich jednostkach chorobowych. Umożliwia to dokonywanie porównań programów zdrowotnych niezależnie od obszaru medycyny [30, 31]. W ramach pojedynczej miary QALY łączy w so-

bie informacje o wpływie technologii medycznej na przeżycie całkowite oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HR-QoL). Lata życia skorygowane o jakość są latami życia skorygowanymi o użyteczność (wagę jakościową opartą na preferencjach). Wagi jakościowe mierzy się według skali użyteczności, na której stan pełnego zdrowia ocenia się na 1 punkt, a zgon na 0 punktów (możliwe są również wartości ujemne). Liczba QALY zdobyta dzięki ocenianej technologii medycznej zależy od zmiany długości życia oraz jakości życia chorego i najczęściej różni się od liczby zyskanych lat przeżycia całkowitego (może być niższa lub wyższa). Lata życia skorygowane o jakość oblicza się poprzez zsumowanie lat pozostawania w danym stanie zdrowia pomnożonych przez wartość użyteczności wynikającej z tego stanu zdrowia.

Kluczowym parametrem w metodologii szacowania wartości QALY jest użyteczność (*utility*). Jest ona liczbowym (najczęściej w skali od 0 do 1) wyrażeniem preferencji danej osoby, czyli skłonności do wyboru określonego stanu zdrowia w warunkach niepewności [32]. Najczęściej stosowanymi metodami pomiaru preferencji są metody bezpośrednie: metoda loterii (*standard gamble*) i metoda handlowania czasem (*time trade-off*). W obu metodach ankietowane osoby (chorzy, lekarze lub próba z populacji ogólnej) określają swoje preferencje względem rozpatrywanych i alternatywnych, referencyjnych stanów zdrowia. Wartości użyteczności w kolejnych stanach zdrowia są wykorzystywane jako wagi jakościowe w trakcie obliczania liczby lat życia skorygowanych o jakość.

Niezależnie od uniwersalności i użyteczności jednostka QALY ma ograniczenia, które mogą być szczególnie istotne podczas oceny ekonomicznej metod postępowania w onkologii [33]. Przede wszystkim konstrukcja jednostki QALY odzwierciedla pewne zasadnicze założenia, które nie oddają dokładnie rzeczywistych preferencji chorego na nowotwór dotyczących leczenia. Konceptja QALY zakłada między innymi konsekwentne przestrzeganie zasad w podejmowaniu decyzji, które są logiczne i niezmiennie w czasie. Mimo że konceptja QALY przyjmuje, że dana liczba lat życia skorygowanych o jakość uzyskanych w jednej szczególnej grupie chorych nie stanowi wyższej wartości niż w jakiegokolwiek innej grupie chorych, to jednak na podstawie licznych dowodów naukowych stwierdzono, że ludzie w rzeczywistości nie postępują w ten sposób [34]. Problem ten może być szczególnie zauważalny podczas podejmowania decyzji w obszarze onkologii.

W licznych publikacjach naukowych eksperci wymieniają 3 kluczowe problemy związane ze stosowaniem QALY w ocenie terapii onkologicznych. Po pierwsze, najczęściej stosowany w badaniach klinicznych w celu pomiaru HR-QOL kwestionariusz EQ-5D okazał się relatywnie nieczuły na zmiany w stanach zdrowia, w których znajdują się chorzy z zaawansowaną chorobą nowotworową. Po drugie, często stosowana metoda pomiaru wartości stanów zdrowia

(użyteczności) — metoda handlowania czasem, bazująca na odpowiedziach respondentów z populacji ogólnej dotyczących ich preferencji względem określonych stanów zdrowia — wymaga przyjęcia założeń nieadekwatnych do końcowego etapu życia. Stosowanie tej metody zaleca jednak NICE, którego rekomendacje stanowią w pewnym stopniu referencję dla polskiej AOTM [35]. Po trzecie, częsta praktyka (również zalecana przez NICE) wykorzystywania próby z populacji ogólnej do oceny użyteczności stanów zdrowia w przebiegu różnych chorób jest problematyczna ze względu na to, że przeciętna zdrowa osoba wykazuje niezrozumienie rzeczywistych potrzeb chorego z zaawansowaną chorobą nowotworową [36].

Najczęściej do pomiaru HR-QoL stosuje się narzędzia ogólne (*generic measures*) oraz narzędzia swoiste dla danej jednostki chorobowej (*CMS, condition specific measures*). Narzędzia swoiste dla danej choroby są zwykle bardziej wrażliwe na niewielkie, ale ważne zmiany stanu zdrowia w porównaniu z narzędziami ogólnymi. Najczęściej stosowanym narzędziem ogólnym jest kwestionariusz EQ-5D obejmujący 5 domen: 1) zdolność poruszania się, 2) samoopieka, 3) codzienne aktywności, 4) ból/dyskomfort oraz 5) niepokój/przygnębienie. Należy zauważyć, że EQ-5D nie umożliwia w pełni opisu stanu chorego, ponieważ składa się z relatywnie niewielkiej liczby domen i poziomów. W EQ-5D miara jest bardzo zwięzła, gdyż zaprojektowano ją w celu uzyskania prostoty i uniwersalności oceny [37]. Jednocześnie EQ-5D może stanowić niewystarczająco wrażliwą metodę do uchwycenia często subtelnych zmian w stanie zdrowia spowodowanym nowotworem. W porównaniu z innymi metodami pomiaru HR-QOL (np. kwestionariusz SF-6D) EQ-5D jest mało wrażliwy na zmiany stanów zdrowia w sytuacji, w której poziom witalności chorego (*vitality*) jest ważnym elementem [38]. Kwestionariusz EQ-5D nie bierze pod uwagę wymiarów uwzględniających witalność, energię lub zmęczenie, ponieważ te aspekty były wcześniej uważane za mające znikomy wpływ na wartość stanów zdrowia. Jednak po upowszechnieniu stosowania EQ-5D wyniki nowych badań potwierdziły istotny wpływ witalności na HR-QOL chorych w czasie leczenia i po jego zakończeniu [39]. Podczas przygotowywania tej publikacji nie odnaleziono żadnych badań empirycznych, które miały na celu testowanie wpływu rozszerzenia EQ-5D o dane dotyczące witalności na HR-QOL chorych na nowotwory. Według niektórych badaczy oprócz witalności, EQ-5D wyklucza również inne aspekty, które mogą być istotne w ocenie stanu zdrowia chorych na nowotwory [np. „poczucie koherencji” (*sense of coherence*)] [40].

Ocena jakości życia chorych za pomocą EQ-5D ma ograniczone możliwości uchwycenia niewielkich zmian w zdrowiu ze względu na swoją względną prostotę w odniesieniu do liczby poszczególnych poziomów w zakresie jednego wymiaru. Wykazano, że problem niewielkiej czułości jest

szczególnie widoczny u pacjentów chorych na nowotwory, u których wpływ na zdrowie w wyniku zastosowanego leczenia jest często relatywnie niewielki [40]. W niektórych sytuacjach występuje tak zwany „efekt sufitu” — chory w dość dobrym stanie sprawności nie może być odróżniony od osoby z idealnym zdrowiem, ponieważ obie osoby opisałyby swój status przy wykorzystaniu najlepszego poziomu [41, 42]. Zwiększenie liczby poziomów z obecnych trzech do pięciu w każdej z domen zwiększyłoby wrażliwość kwestionariusza EQ-5D, ale jednocześnie spowodowałoby wzrost unikatowych stanów zdrowia: 3125 (5⁵) w porównaniu z aktualnymi 243 (3⁵). Jeśli wziąć pod uwagę, że inne narzędzia pomiaru (np. *Health Utility Index*) zawierają tysiące możliwych sytuacji, to bardziej powszechne ich stosowanie warunkuje znaczne zwiększenie nakładów na obsługę kwestionariusza [43].

Innym rozwiązaniem dążącym do uzyskania poprawy czułości kwestionariuszy jest stosowanie swoistych dla jednostki chorobowej narzędzi pomiaru HR-QoL zamiast ogólnych, co znalazło potwierdzenie w badaniach, w szczególności w odniesieniu do chorych na nowotwory [44]. Poparcie brytyjskiego NICE dla narzędzi ogólnych jest powodowane tym, że pomagają one porównywać wartości między różnymi metodami leczenia i stanami klinicznymi, co z kolei bywa pomocne w podejmowaniu trudnych decyzji refundacyjnych związanych z alokacją środków finansowych między różne obszary medycyny. Jednak w praktyce, kiedy uważa się, że wartości użyteczności mogą mieć wpływ na wyniki badania, wiele rejestracyjnych badań klinicznych całkowicie polega na narzędziach swoistych dla danej jednostki chorobowej, ponieważ skupiają się one na aspektach zdrowia najistotniejszych dla chorego z określonym schorzeniem [45]. Ponadto istnieją obawy, że narzędzia swoiste dla danej jednostki chorobowej nie mogą być porównywalne z narzędziami ogólnymi, ponieważ nie są w stanie uwzględnić ważnych informacji dotyczących chorób współtowarzyszących [46]. Wspomniane ograniczenie jest istotne, ponieważ wyniki pośrednich porównań (często stosowanych na potrzeby procesu refundacyjnego), oceniających wpływ różnych opcji terapeutycznych na HR-QoL, będą zaburzone, jeśli w badaniach klinicznych stosowano odmienne narzędzia pomiaru HR-QoL.

Ostrożnej interpretacji wyników oceny HR-QoL wymagają badania obserwacyjne, w których w sposób naturalny (progresja choroby, zgon) z badania stopniowo wyłączani są chorzy o najgorszym przebiegu choroby (najniższe HR-QoL), dzięki czemu końcowa ocena HR-QoL dotyczy jedynie wyselekcjonowanej podgrupy chorych.

Kolejnym problemem związanym ze stosowaniem QALY w ocenie leczenia przeciwnowotworowego jest ryzyko przeszacowania „ciężaru” danego stanu zdrowia związanego z chorobą nowotworową w odniesieniu do innych aspektów życia podczas korzystania z metod wyznaczania użyteczno-

ści stanów zdrowia opartych na zdrowych respondentach [47]. Przypisując określone wartości stanom zdrowia w przebiegu choroby nowotworowej, zdrowi respondenci skupiają się przede wszystkim na budzącej poczucie lęku diagnozie nowotworu i subiektywnym wyobrażeniu niekorzystnego rokowania. W rezultacie preferencje osób zdrowych raportowane w badaniach ankietowych różnią się od opinii prezentowanych przez pacjentów chorych na nowotwory. Osoby z innymi niż nowotwór rozpoznaniem również wykazują tendencję do przypisywania niższej (gorszej) użyteczności stanom zdrowia w przebiegu choroby nowotworowej oraz wyrażają wzmożone obawy i lęk przed „zachorowaniem na raka” [48].

Wymienione okoliczności powodują, że wyniki analizy użyteczności kosztów szacującej wartość QALY dla danej technologii medycznej, bazującej na użytecznościach określonych przez osoby zdrowe w badaniach ankietowych, mogą się różnić od wyników analizy bazującej na preferencjach osób cierpiących z powodu choroby nowotworowej [49]. Kluczowym problemem jest to, że analizy mogą być obciążone błędem, jeżeli oddają niezrozumienie ze strony zdrowych respondentów prawdziwego oblicza choroby i jej wpływu na zdrowie jednostki. Mimo to brytyjski NICE rekomenduje stosowanie użyteczności wyznaczonych przez osoby zdrowe, uzasadniając to tym, że w publicznie finansowanym systemie zdrowia celem oceny ekonomicznej nie jest podejmowanie decyzji na poziomie indywidualnego chorego, ale zarządzanie środkami służące interesowi całego społeczeństwa. Kolejnym argumentem NICE jest to, że społeczeństwo w odróżnieniu od poszczególnych chorych nie jest zainteresowane uzyskaniem dostępu do konkretnej metody leczenia, dzięki czemu wyniki badania przeprowadzonego na próbie populacji zdrowej są bardziej obiektywne [35]. Pomimo wieloletniej dyskusji eksperckiej brak powszechnej zgody w tej kwestii i debata nad nią nadal trwa [50].

Określając użyteczności dla każdego stanu zdrowia, autorzy analizy ekonomicznej podejmują każdorazowo decyzję o metodyce wyznaczania wartości. Obowiązujące w Polsce przepisy prawne obligują podmioty wnioskujące o refundację do przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby [51]. Aktualne wytyczne AOTM dopuszczają przeprowadzenie pomiaru HR-QoL w populacji chorych lub przeprowadzenie pomiaru preferencji w populacji ogólnej pod warunkiem przedstawienia szczegółowego opisu zastosowanych metod. Jednocześnie w przypadku zastosowania kwestionariusza EQ-5D AOTM zaleca wykorzystywanie polskiego zestawu norm użyteczności zmierzonych metodą handlowania czasem. Autorzy analiz ekonomicznych powinni dążyć do jednorodnej metody pomiaru użyteczności przyjętych w analizie [52].

Problematykę optymalnego źródła oceny użyteczności stanów zdrowia poruszano w licznych publikacjach, których wnioski wskazują, że chorzy są skłonni wyżej oceniać dany stan zdrowia niż osoba zdrowa [53]. Największe różnice zidentyfikowano w wypadku onkologii. W związku z tym przyjmowanie w analizach QALY wartości wyznaczanych przez ankietowane osoby zdrowe, jak w wypadku Wielkiej Brytanii, niesie za sobą poważne implikacje w odniesieniu do alokacji środków finansowych w ochronie zdrowia.

Wszystkie te czynniki podważają tezę, że wartości QALY powinny być interpretowane w identyczny sposób we wszystkich jednostkach chorobowych, oraz uzasadniają zastosowanie odrębnego podejścia do choroby nowotworowej w stosunku do pozostałych schorzeń.

Omówienie

Koncepcję równorzędności lat życia skorygowanych o jakość we wszystkich jednostkach chorobowych podważają najnowsze badania. Wyniki przeprowadzonych na Uniwersytecie w Sewilli w 2012 roku 3 badań wskazują na większą wartość jednostek QALY dla społeczeństwa w sytuacji leczenia prowadzonego w końcowym okresie życia niż w przypadku przejściowych problemów zdrowotnych. Potwierdzono, że ludzie identyfikują różne korzyści zdrowotne uzyskiwane w ramach leczenia w końcowym okresie życia. Wykazano, że społeczeństwo przywiązuje większą wagę do poprawy jakości życia niż do niewielkiego przedłużenia życia. Ponadto wyniki badań jednoznacznie sugerują potrzebę silniejszych dowodów dotyczących zmian w jakości życia podczas oceny leków przeciwnowotworowych [54].

Nowe badania hiszpańskie pozwoliły odpowiedzieć na pytania:

- czy leczenie wydłużające medianę OS pod koniec życia ma większe znaczenie społeczne w porównaniu z postępowaniem poprawiającym jakość życia w przejściowych problemach zdrowotnych;
- czy leczenie poprawiające jakość końcowego okresu życia ma większe znaczenie społeczne niż leczenie, które poprawia jakość życia w przejściowych problemach zdrowotnych;
- czy społeczeństwo dostrzega różnicę pomiędzy różnymi metodami uzyskiwania wyników QALY (różnice w długości życia wobec różnic w jakości życia) w postępowaniu w końcowym okresie życia.

W badaniach tych wykazano, że do korzyści zdrowotnych wyrażonych w QALY uzyskanych w końcowych etapach życia powinno się przywiązywać większą wagę niż do QALY uzyskanych dzięki leczeniu przejściowych problemów zdrowotnych. Jednocześnie w wynikach badań wskazano na istotną wagę opieki paliatywnej poprawiającej HR-QoL w stosunku do relatywnie niewielkiego wydłużenia długości życia w końcowym jego okresie [54].

Typowe podejście analiz ekonomicznych ma na celu ocenę interwencji medycznych pod kątem maksymalizacji wydajności systemu opieki zdrowotnej. Oznacza to uzyskanie jak największej liczby QALY dzięki określonej alokacji środków. Wiąże się z tym założenie, że QALY zyskane lub stracone jest niewrażliwe na stan zdrowia i cechy osobowe jednostki (np. wiek, płeć, stopień zaawansowania choroby, rola społeczna, miejsce zamieszkania i inne). Natomiast w praktyce zasada ta uniemożliwia uwzględnienie moralnych aspektów rozszczeń jednostek względem opieki zdrowotnej, opartych na obecnym stanie zdrowia i innych cechach osobowych [55]. W efekcie to suma zdrowia całej populacji jest istotna, a nie jego rozkład. Połączenie wspomnianego wniosku z potrzebą maksymalizacji efektywności oznacza zwiększenie efektywności i podniesienie stanu zdrowia społeczeństwa po zastosowaniu nowej technologii wskutek zysku zdrowotnego wyrażonego w QALY dla jednych kosztem mniejszej straty QALY dla drugich (czyli beneficjenci nowej technologii kompensują stratę QALY przez innych chorych).

Wnioski

Uzyskanie postępu w medycynie jest kosztowne. Postęp w onkologii wydaje się najdroższym ze wszystkich obszarów medycyny. W przyszłości spowoduje to wzrost znaczenia oceny ekonomicznej w ustalaniu efektywnej alokacji ograniczonych środków w ochronie zdrowia.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych poświęconych ocenie ekonomicznej metod leczenia przeciwnowotworowego wykazano, że konstrukcja jednostki QALY może — w przypadku niektórych metod leczenia — uniemożliwiać właściwą ocenę uzyskanych i istotnych z perspektywy chorych zdrowotnych wartości. Dotyczy to szczególnie technologii medycznych stosowanych w zaawansowanej chorobie nowotworowej. W dowodach naukowych wskazuje się, że głównym problemem związanym z wykorzystaniem QALY w kontekście leczenia nowotworów są techniki stosowane do opisanego i przypisanego użyteczności stanom zdrowia oraz odpowiednie źródło informacji. W zależności od przyjętej metody do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia wyniki wartości QALY mogą się między sobą w niewielkim stopniu różnić, co najczęściej uwidacznia się w przypadku stanów zdrowia w przebiegu choroby nowotworowej.

Stosowanie jednostki QALY w ocenie metod przeciwnowotworowego leczenia stanowi wyzwanie, które wiąże się ze szczególnym sposobem postrzegania chorób nowotworowych przez społeczeństwo oraz emocjami ograniczającymi racjonalną ocenę ryzyka i korzyści. Wykorzystanie dodatkowych — oprócz QALY — kryteriów w procesie oceny wartości leczenia przeciwnowotworowego może się okazać bardziej akceptowalne przez społeczeństwo. Uwzględnienie dodatkowych wskaźników w ocenie ekonomicznej oraz inne

strategię (np. wykorzystanie wzorem NICE podejścia dwu-progowego) umożliwiają większe uwzględnienie w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych oczekiwań społeczeństwa względem jedyne go i niezmiennego progu dla współczynnika ICUR. W ocenie wielu badaczy, stosując elastyczne progi efektywności kosztowej w podejmowaniu decyzji refundacyjnych, można poprawić społeczną akceptację oceny ekonomicznej nowych terapii onkologicznych przez agencje rządowe, z przypisaniem im właściwego priorytetu, po wcześniejszej pozytywnej ocenie efektywności klinicznej.

Konwencjonalna koncepcja QALY zakłada, że wszystkie lata życia skorygowane o jakość mają taką samą wartość dla społeczeństwa, co z kolei pozwala decydentowi uniknąć wielu problemów związanych z niesprawiedliwym podziałem środków. Jednak w świetle nowych badań niektóre z ograniczeń QALY wydają się w pełni uzasadnione. Spowodowało to, że w ostatnich latach jednostka QALY stała się obiektem dyskusji. Wątpliwości dotyczą podstaw teoretycznych podejścia QALY, ponieważ metoda nie uwzględnia wszystkich wymiarów korzyści zdrowotnych. Zalecenia brytyjskiego NICE dla analiz ekonomicznych w ochronie zdrowia traktują wskaźnik QALY jako ich kluczowy składnik, jednak nawet restrykcyjny NICE wprowadził dodatkowy, wyższy próg dla technologii medycznych stosowanych w końcowym okresie życia, uznając odmienne oczekiwania chorych w tym okresie oraz przypisując priorytet nowym terapiom o udowodnionym wysokim poziomie efektywności klinicznej.

Jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że obecnie nie ma alternatywy dla QALY — jedynej powszechnej i uniwersalnej miary efektów terapeutycznych w różnych sytuacjach klinicznych. Natomiast indywidualnego podejścia wymaga interpretacja opłacalności procedur medycznych na podstawie kosztu QALY. Interpretacja taka względem jednej, precyzyjnie określonej wartości progowej kosztu QALY niezależnie od specyfiki choroby i technologii medycznej wydaje się nie tylko nie odzwierciedlać preferencji społeczeństwa, ale nawet je wypaczać, jak to ma miejsce w przypadku chorób ultraradzkich czy nowotworowych. Niezbędne jest elastyczne podejście do progowej wartości kosztu QALY, przy jednoczesnym skutecznym negocjowaniu cen technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Na podstawie przeprowadzonego w niniejszym opracowaniu porównania stosowanych przez rządowe agencje ocen technologii medycznych i metod oceny efektywności kosztowej wykazano, że najbardziej restrykcyjne wymogi oceny wskaźnika ICUR (koszt/QALY) oraz formalne „sztywne” progi efektywności kosztowej obowiązują jedynie w Wielkiej Brytanii oraz Polsce. Jednocześnie należy podkreślić, że wychodząc naprzeciw oczekiwaniom społeczeństwa, brytyjskie agencje rządowe (NICE, SMC) zdefiniowały kryteria akceptacji ocenianych metod leczenia, dla których koszt QALY przekracza wyznaczony próg. Znalazienie rozwiązań

najbardziej korzystnych dla chorych, uwzględniających wyniki nowych badań naukowych, stanowi wyzwanie również dla polskiego publicznego systemu ochrony zdrowia.

Podziękowania

Autorzy publikacji dziękują Profesorowi Maciejowi Krzakowskiemu, Profesorowi Piotrowi Potemskiemu i Profesorowi Piotrowi Wysockiemu za wszelkie sugestie i uwagi w trakcie prac nad przygotowaniem opracowania.

Lek. Rafał Żyśk

Kancelaria doradcza
Health Economics Consulting
ul. Słomińskiego 19 lok. 132
00-195 Warszawa
e-mail: rafal_zysek@hec.pl

Otrzymano: 4 kwietnia 2013 r.

Przyjęto do druku: 25 kwietnia 2013 r.

Piśmiennictwo

1. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Global health technology assessment road map: United Kingdom. <http://www.ispor.org/HTARoadMaps/UK.asp>.
2. Barbieri M., Hawkins N., Sculpher M. Who does the numbers? The role of third-party technology assessment to inform health systems' decision-making about the funding of health technologies. *Value Health* 2009; 12: 193–201. <http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/discussionpapers/CHE%20Discussion%20Paper%20172.pdf>.
3. National Institute for Clinical Excellence. Update report on the application of the 'End-of-Life' Supplementary Advice in health technology appraisals, 2009. Faden R.R., Chalkidou K., Appleby J. i wsp., *Expensive Cancer Drugs*, *Milbank Quarterly* 2009; 88: 789–819.
4. Appleby J., Maybin J., Topping Up NHS Care, *BMJ* 2008; 337: a2449.
5. U.K. Department of Health, *Improving Access to Medicines for NHS Patients: A Report for the Secretary of State for Health by Professor Mike Richards*, Nov. 2008.
6. Chalkidou K., Anderson G.F., Faden R. Eliminating Drug Price Differentials Across Government Programmes in the USA, *Health Economics, Policy and Law* 2011; 6: 43–64. <http://www.nice.org.uk/newsroom/nicestatistics/niceandcancerdrugsthefacts.jsp>.
7. Chalkidou K. The (possible) impact of comparative effectiveness research on pharmaceutical industry decision making, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 87: 264–266.
8. U.K. Office of Fair Trading. *Pharmaceutical Price Regulation Scheme*, Sept. 2005.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. *NICE and Cancer Drugs — The Facts*, Dec. 2011.
10. Faden R.R., Chalkidou K. Determining the Value of Drugs — The Evolving British Experience, *N Engl J Med* 2011; 364: 1289–1291.
11. U.K. Department of Health, *A New Value-Based Approach to the Pricing of Branded Medicines — A Consultation*, July 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_Statement-s/A_Guide_to_Quality_Adjusted_Life_Years.
12. http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_Statements/SMC_Modifiers_used_in_Appraising_New_Medicines.
13. Lopert R. Evidence-based decision-making within Australia's Pharmaceutical Benefits Scheme. *The Commonwealth Fund*, New York 2009.
14. Chalkidou K., Lopert R., Gerber A. Paying for "End-of-Life" Drugs in Australia, Germany, and the United Kingdom: Balancing Policy, Pragmatism, and Societal Values. *Issues in International Health Policy*. 2012. http://www.commonwealthfund.org/~media/Files/Publications/Issue%20Brief/2012/Jan/1576_Chalkidou_end_of_life_drugs_Intl_brief.pdf.
15. <http://www.pdci.ca/ppt/Canadian-Market-Access-Update---Neil-Palmer.pdf>.
16. [http://www.pdci.ca/ppt/Palmer_Presentation_Canada_P&R_\(SMi_Munich_October_2010\).pdf](http://www.pdci.ca/ppt/Palmer_Presentation_Canada_P&R_(SMi_Munich_October_2010).pdf).
17. <http://www.cesifo-group.de/ifoHome/facts/DICE/Social-Policy/Health/Health-Care-Systems/end-life-drug-pol/fileBinary/end-life-drug-pol.pdf>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Ausgangspunkt von Surrogatendpunkten in der Onkologie; Rapid Report; Auftrag A10-05. IQWiG-Berichte*. 80 ed. IQWiG, Köln 2011. http://www.ispor.org/peguidelines/source/Germany_AssessmentoftheRelationofBenefittoCosts_En.pdf.
19. Ustawa z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm.
- 20.
- 21.
- 22.
- 23.
- 24.
- 25.

26. <http://aotm.gov.pl/index.php?id=677>.
27. Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>.
28. Golicki D., Jakubczyk M., Niewada M., Wrona W., Busschbach J.J. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 2010; 13: 289–297.
30. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals. CCOHTA, Ottawa 1997.
31. Drummond M.F., O'Brien B.J., Stoddart G.L., Torrance G.W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, Oxford 1997.
32. Smith M., Berger M.L., Binglefors K., Hedblom E.C. *Healthcare, Cost, Quality and Outcomes*. ISPOR Book of Terms. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2003.
33. Schickedanz A. Of value: a discussion of cost, communication, and evidence to improve cancer care. *The Oncologist* 2010; 15 (supl. 1): 73–79.
34. Woodward R.M., Menzin J., Neumann P.J. Quality-adjusted life years in cancer: pros, cons, and alternatives. *European Journal of Cancer Care* 2013; 22: 12–19.
35. NICE. Guide to the methods of technology appraisal. NICE, London 2008. <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf> (dostęp: 16 listopada 2009).
36. Garau M., Shah K., Mason A.R. Using QALYs in cancer. A review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 673–685.
37. Williams A. The role of the EuroQoL instrument in QALY calculations [CHE discussion paper 130]. Centre for Health Economics, University of York, York 1995.
38. Grieve R., Grishchenko M., Cairns J. SF-6D versus EQ-5D: reasons for differences in utility scores and impact on reported cost-utility. *Eur. J. Health Economics* 2009; 10: 15–23.
39. Dobrez D., Cella D., Pickard S. i wsp. Estimation of patient preference-based utility weights from the functional assessment of cancer therapy: general. *Value Health* 2007; 10: 266–272.
40. Kröz M., Büssing A., von Laue H.B. i wsp. Reliability and validity of a new scale on internal coherence (ICS) of cancer patients. *Health Quality Life Outcomes* 2009; 7: 59.
41. Bharmal M., Thomas J. Comparing the EQ-5D and the SF-6D descriptive systems to assess their ceiling effects in the U S general population. *Value Health* 2006; 9: 262–271.
42. Barton G., Sach T., Doherty M. i wsp. An assessment of the discriminative ability of the EQ-5D, SF-6D, and EQ VAS, using sociodemographic factors and clinical conditions. *Eur. J. Health Economics* 2008; 9: 237–249.
43. Horsman J., Furlong W., Feeny D. i wsp. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Quality Life Outcomes* 2003; 16: 54. <http://www.hqlo.com/content/1/1/54>.
44. Krahn M., Bremner K.E., Tomlinson G. i wsp. Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Quality Life Res.* 2007; 16: 509–522.
45. Neyt M. Towards more consistent use of generic quality of life instruments. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 345–346.
46. Brazier J., Tsuchiya A. Preference-based condition-specific measures of health: what happens to cross programme comparability? *Health Econ.* 2010; 19: 125–129.
47. Kahneman D., Thaler R. Anomalies: utility maximization and experienced utility. *The Journal of Economic Perspectives* 2006; 20: 221–234.
48. Stiggelbout A.M., de Haes J.C. Patient preference for cancer therapy: an overview of measurement approaches. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 220–230.
49. McNamee P. What difference does it make? The calculation of QALY gains from health profiles using patient and general population values. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)* 2007; 84: 321–331.
50. Brazier J.E., Dixon S., Ratcliffe J. The role of patient preferences in cost-effectiveness analysis: a conflict of values? *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 705–712.
51. \$5, ust. 8 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 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.
52. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_ha/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf.
53. Giesinger J.M., Golsner M., Erharter A. i wsp. Do neurooncological patients and their significant others agree on quality of life ratings? *Health Quality Life Outcomes* 2009; 7: 87.
54. Pinto Prades J.L., Sánchez Martínez F.I., Corbacho Martín B. Valuing QALYs at the end of life. *Cátedra de Economía de la Salud. Universidad Pablo de Olavide. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía Recuperado*, Sevilla 2012.
55. Whitehead S.J., Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin* 2010; 96: 5–21.

Komentarz do pracy

Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego — specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, dr hab. n. med. Piotr Potemski,
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

w imieniu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

W komentowanym artykule autorzy, będący specjalistami w dziedzinie oceny technologii medycznych oraz farmakoekonomiki, dokonali przeglądu metod wykorzystywanych przez instytucje rządowe różnych państw (w tym Agencję Oceny Technologii Medycznych w Polsce) do ustalania opłacalności kosztowych nowych metod przeciwnowotworowego leczenia. Wynik oceny dokonanej metodą analizy użyteczności kosztowej zazwyczaj jest przedstawiany w postaci wskaźnika ICUR, który oznacza koszt uzyskania — dzięki nowej technologii medycznej — roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Wartość wskaźnika ICUR — poza samym kosztem nowej technologii i efektywnością mierzoną wydłużeniem lub poprawą jakości życia — zależy od metody dokonywania pomiaru wymienionych parametrów. Teoretycznie jakość życia i czas przeżycia mogą mieć jednakowe znaczenie dla wy-

liczenia QALY (np. pogorszenie jakości życia i skrócenie czasu przeżycia o połowę mają identyczny wpływ na wartość QALY). W celu uwzględnienia różnego znaczenia obu wskaźników korzystne byłoby zastosowanie współczynników korygujących, jednak dotychczas nie zostały one opracowane. Należy też wspomnieć, że o ile ocena czasu przeżycia ma charakter obiektywny, o tyle ocena jakości życia jest dokonywana jedynie w przybliżeniu i jest bardzo subiektywna (szczególnie w przypadku stosowania niektórych metod oceny jakości życia, które bywają wykorzystywane w części badań klinicznych ze względu na uproszczony charakter i możliwość uzyskania wyników u większości chorych). Ograniczenia QALY mają szczególne znaczenie w przypadku metod leczenia chorych w zaawansowanym okresie choroby (tzw. chorzy u schyłku życia), które nie wpływają na zwiększenie prawdopodobień-

stwa uzyskania wieloletnich przeżyć — wspomniana sytuacja często dotyczy onkologii. Ponadto znaczenie długości i jakości życia może się różnić w przemijających problemach zdrowotnych lub w nieodwracalnej chorobie, jaką zwykle jest uogólniony nowotwór.

Rozwój możliwości leczenia chorych na zaawansowane nowotwory jest związany przede wszystkim z wprowadzaniem nowych leków. Koszt nowych leków jest zazwyczaj bardzo wysoki, co w części ma uzasadnienie ze względu na złożoność procesów opracowania podstaw teoretycznych i tworzenia odpowiednich cząsteczek o działaniu ukierunkowanym na cele molekularne. Prowadzenie analiz efektywności kosztowej nowych metod leczenia w onkologii i innych dziedzinach medycyny jest koniecznością z powodu — często — stosunkowo niewielkiej poprawy w zakresie czasu przeżycia chorych uzyskiwanej w następstwie stosowania bardzo kosztownego postępowania. Ocenę ekonomicznego aspektu nowych metod leczenia w ramach podejmowania decyzji refundacyjnych wprowadzono najwcześniej w państwach o wysokich nakładach finansowych na ochronę zdrowia. Należy pamiętać, że rejestracja nowego leku nie powinna oznaczać automatycznej — pozytywnej — decyzji refundacyjnej. Wymienione okoliczności powinny być rozumiane przez środowiska lekarzy.

Przykładu dysproporcji między poprawą skuteczności a wzrostem kosztów leczenia dostarczają opracowania amerykańskiego rejestru SEER i informacje na temat wysokości jednostkowych nakładów przeznaczanych w Stanach Zjednoczonych na leczenie. Mediany czasu życia osób z rozpoznaniem uogólnionego raka jelita grubego ustalonym w latach 1990–2003 i 2004–2005 wynosiły — odpowiednio 8–9 i 11 miesięcy [1], natomiast miesięczne wydatki na leczenie jednej osoby z uogólnionym nowotworem jelita grubego przy wykorzystaniu metod zarejestrowanych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w tym okresie wielokrotnie wzrosły (1995 rok — 64 dolary, 2004 rok — 4003 dolary, 2007 rok — 6559 dolarów) [2]. Wspomniana sytuacja powoduje, że nawet w krajach o bardzo dużym dochodzie na jednego mieszkańca wydatki te są trudne do zaakceptowania.

Wątpliwości budzi ustalenie w Polsce „sztywnego” progu efektywności kosztowej, którego przekroczenie uniemoż-

liwia refundację nowych technologii medycznych. Oprócz Polski, nienaruszalny próg istnieje wyłącznie w Wielkiej Brytanii, choć i tam dopuszczane są wyjątki (zwłaszcza w odniesieniu do metod leczenia stosowanych u schyłku życia). Wyjątki te jednak są dobrze zdefiniowane. W przypadku wielu państw dopuszcza się podniesienie progu efektywności kosztowej dla metod jednoznacznie skutecznych u chorych w schyłkowym okresie życia.

Metodą poprawy efektywności kosztowej nowych metod leczenia jest oczywiście ograniczenie populacji chorych do osób, które mogą odnieść największe korzyści. Największe nadzieje na wiarygodne określenie grup chorych z największymi szansami uzyskania korzyści — poza czynnikami klinicznymi (np. stan sprawności ogólnej i stopień wydolności narządowej oraz współwystępowanie istotnych chorób) — budzi identyfikowanie molekularnych czynników predykcyjnych dla nowych leków, które niestety w przypadku wielu nowych metod leczenia nie zostały dotychczas poznane. Z kolei leki, których stosowanie jest uzasadnione w wąskiej, wyselekcjonowanej molekularnie populacji chorych — mimo znacznej efektywności klinicznej — zwykle są bardzo kosztowne, co wiąże się ze stosunkowo małym rynkiem zbytu. Stosowanie wspomnianych leków często przekracza próg efektywności kosztowej. Skrajnym przykładem są tak zwane „sierocę” leki, które są stosowane w wyjątkowo rzadko występujących chorobach uwarunkowanych genetycznie.

Uważamy, że artykuł doktora Rafała Zyśka i doktora Macieja Niewady może stanowić przyczynek do rozpoczęcia merytorycznej dyskusji na temat zasadności ustalenia „sztywnego” progu efektywności kosztowej dla nowych metod leczenia chorych na nowotwory. Konieczne jest zainicjowanie dyskusji nad możliwościami racjonalnego modyfikowania progu kosztowej efektywności, w której najważniejszą rolę odegrają instytucje decydujące o polityce zdrowotnej w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. i wsp. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3677–3683.
2. Seruga B., Hertz P.C., Wang L. i wsp. Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1411–1418.