

# Оценка на иновативни здравни технологии за онкологични и редки заболявания

Георги Искров<sup>1</sup>, проф. Румен Стефанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по социална медицина и общественото здраве,  
Факултет по общественото здраве, Медицински университет, Пловдив

<sup>2</sup>Център за оценка на здравни технологии и анализи, Институт по редки болести, Пловдив

## Резюме

Концепцията за оценка на здравните технологии (Health technology assessment, HTA) съществува вече няколко десетилетия, но именно икономическата криза и фискалният натиск са причината за повишения интерес към този инструментариум. Прилагането на HTA позволява на здравните власти да балансират между клинични, икономически, социални, етични и други съображения при изразходването на публични средства за здравеопазване.

Настоящата публикация има за цел да направи обзор на актуалната рамка за прилагане на HTA по отношение на иновативните медикаменти за онкологични и редки заболявания. Проучването се фокусира върху ролята и значението на двата водещи критерия за HTA – клиничната и икономическата ефективност на съответната здравна технология. Анализът обобщава най-често срещаните практически проблеми при установяването и оценяването на клиничната и икономическата ефективност на иновативните технологии за онкологични и редки заболявания, както и представя добрите практики за тяхното преодоляване.

Установяването на ясни и прозрачни критерии за оценяване и включване на иновативните здравни технологии за онкологични и редки заболявания в обхвата на общественото здраве е от ключово значение за гарантиране на устойчивост в здравната сфера, но и за отговаряне на здравните потребности на тези групи пациенти. Подходи като епидемиологичните регистри, споразуменията за споделяне на риск, схемите за управление на достъп и други помагат за натрупването на критична маса опит и доказателства, които да рационализират процесите на оценяване и вземане на реимбурсни решения.

**Ключови думи:** оценка на здравни технологии, иновативни терапии, рак, редки болести, реимбурсиране

## Assessment And Appraisal Of Innovative Health Technologies For Cancer And Rare Diseases

Georgi Iskrov<sup>1</sup>, Rumen Stefanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Centre for Health Technology Assessment and Analyses, Institute for Rare Diseases, Plovdiv

### Abstract

The concept of health technology assessment (HTA) has existed for several decades, however, the economic crisis and fiscal pressure are the reason for the increased interest in this inventory. The implementation of HTA allows regulators to balance clinical, economic, social, ethical and other considerations when making decisions on public health spending.

This publication aims to provide an overview of the current HTA framework for assessment and appraisal of innovative cancer and rare disease therapies. The study is focusing on the role and impact of the two principal HTA criteria – clinical and cost effectiveness of the health technology in question. The analysis summarises the most common practical problems in assessing and appraising the clinical and cost effectiveness of innovative technologies for cancer and rare diseases, and presents the best practices to address them.

Establishing clear, transparent and consistent criteria for evaluation and application of innovative health technologies for cancer and rare diseases within the scope of public health is the key to ensure sustainability of health system, but also to meet the health needs of these patients. Practical tools such as epidemiological registers, risk-sharing agreements, and managed access schemes help to generate a critical amount of experience and evidence to streamline the process of assessment and appraisal.

**Key words:** health technology asent, innovative therapies, cancer, rare diseases, reimburseme

## Въведение

Развитието на медицинската наука и навлизането на иновативни здравни технологии съществено допринасят за подобряване на здравния статус на населението. Това обаче има своята цена, изразяваща се в постоянна необходимост от увеличаване на разходите за здравеопазване и натрупване на значителен финансов дефицит. Редица обективни

общественоздравни фактори като застаряване на населението и нарастващо разпространение на хронични и злокачествени заболявания поставят здравните власти пред дилема какви реформи да стартират, за да ограничат здравните разходи, но и едновременно с това да гарантират достъп до адекватно и качествено здравеопазване<sup>18</sup>.

Концепцията за оценка на здравните технологии

### Установяване и оценяване на клиничната ефективност на иновативните здравни технологии за онкологични и редки заболявания

Обемът и нивото на доказателствата за клинична ефективност на иновативните здравни технологии в периода непосредствено след получаване на разрешение за пазарна употреба и преди осигуряване на ефективен достъп са често незадоволителни от гледна точка на здравните власти<sup>8</sup>. Нерядко възникват въпроси относно дългосрочната ефективност, безопасност и оптимална доза. Проследяването в рамките на клинични проучвания в повечето случаи е относително кратко спрямо естествената история на заболяването. Допълнителна пречка при редките болести и редките тумори е фактът, че тези проучвания включват малък брой пациенти<sup>4</sup>. Отговорът на тези въпроси е от ключово значение за извършване на обективна оценка на клиничната ефективност. На глобално ниво Европейската агенция по лекарства (ЕМА) основава решенията си за одобрение въз основа на оценка на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти. Платците на национално ниво обаче са в правото си да изискват реални доказателства от практиката относно ползите от новото лекарство спрямо съществуващите досега възможности за лечение. Допълнителните разходи, които следва да бъдат заплатени, трябва да бъдат обосновани емпирично въз основа на получени данни от местната популация.

В практиката се открояват два специфични проблема при установяването и оценяването на клиничната ефективност на иновативните терапии за онкологични и редки заболявания. На първо място, това е изборът на конкурентна за сравнение конвенционална здравна технология, която вече се заплаща с публични средства и е достъпна за пациентите<sup>7, 9</sup>. Това решение до голяма степен предопределя резултатите от HTA анализа. Сравнението следва да става на база обичайната и възприета клинична практика, вземайки под внимание насоките на медицината, основана на доказателства. По същество тази оценка е сравнителен анализ на най-малко две здравни технологии по отношение на техните разходи и резултати. Когато нов лекарствен продукт принадлежи към добре известен терапевтичен клас, ефикасността му лесно се сравнява с медикаменти от същата категория. Много от иновативните здравни технологии обаче представляват нова терапевтична група сами по себе си. В този случай това сравнение е затруднено и се създава допълнителен риск от субективизъм при ре-

(Health technology assessment, HTA) съществува вече няколко десетилетия, но именно икономическата криза и фискалният натиск са причина за повишения интерес от страна на здравните власти към този инструментариум. HTA играе все по-активна роля при вземането на информирани решения за достъп до иновативни здравни технологии<sup>7, 8</sup>. Прилагането на тази рамка позволява на здравните власти да балансират между клинични, икономически, социални, етични и други съображения при изразходването на публични средства за здравеопазване.

Традиционните критерии за HTA поставят някои съществени проблеми при оценката на иновативните здравни технологии за онкологични и редки заболявания. И в двата случая най-често става въпрос за животопоподдържащи терапии. Първоначалната клинична оценка обикновено разчита на сурогатни показатели и ограничен обем научни доказателства, а високата цена на тези медикаменти ги прави разходно неефективни. Допълнителното отчитане на редици социално-етични фактори прави крайното вземане на решения трудно и до голяма степен противоречиво<sup>2, 15</sup>.

Настоящата публикация има за цел да направи обзор на актуалната рамка за прилагане на HTA по отношение на иновативните медикаменти за онкологични и редки заболявания. Проучването се фокусира върху ролята и значението на двата водещи критерия за HTA – клиничната и икономическата ефективност на съответната здравна технология. Анализът обобщава най-често срещаните практически проблеми при установяването и оценяването на клиничната и икономическата ефективност на иновативните технологии за онкологични и редки заболявания, както и представя добрите практики за тяхното преодоляване.

### Материали и методи

В периода 15 май – 15 юли 2014 г. е извършено търсене и обзор на рецензирани научни публикации, отговарящи на заложените цели, в следните бази данни: MEDLINE, National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database, Cochrane Database of Systematic Reviews и Google Scholar. Търсенето е осъществено без ограничения във времето на публикуване и типа публикации. Използвани са следните думи и комбинации за търсене на английски език: оценка на здравни технологии, ефективност, клинична ефективност, икономическа ефективност, икономическа оценка, ценообразуване, реимбурсиране, вземане на решение, достъп, бюджет, регулации, онкологични заболявания, рак, редки болести, лекарства сираци, иновативни терапии. Допълнително са прегледани библиографиите на всички значими публикации по темата на обзора.

шенията за реимбурсиране. Съществува разбиране сред НТА агенциите оценката на иновативните лекарства да бъде провеждана по подразбиране, вземайки под внимание фактора иновация. Аргументът за това е, че много често тези терапии са изобщо първи медицински отговор на незадоволени, неотговорени досега здравни потребности на пациенти с тежки животнозастрашаващи състояния<sup>9</sup>.

Вторият проблем е начинът на отчитане на здравните резултати – дали това става чрез крайни резултати, или чрез т.нар. клинични маркери заместители (сурогатни маркери). Сурогатните маркери имат по-скоро прогнозен характер и често не са в състояние да предвидят адекватно дългосрочните последици от прилагането на здравната технология, както и да отчетат добре разликите между конкурентни здравни технологии. Логично те имат по-малка доказателствена тежест пред регулаторните органи<sup>13</sup>. Независимо от това, използването на сурогатни маркери при онкологичните и редките болести не трябва да бъде напълно отхвърляно като възможност. Здравните власти следва да приемат факта, че в ситуации, в които се борави с малки по обем клинични данни, тази несигурност е неизбежна. Един възможен подход за управлението на този риск е включването на допълнителни фактори за оценка като профила на безопасност на иновативната терапия, самооценката на пациентите за качеството на живот и др. По този начин се взема под внимание и гледната точка на пациентите<sup>2</sup>.

Навлизането на принципите на медицината, основана на доказателства, в процеса на формиране на здравните политики и в частност в НТА води до значителни подобрения, но и до конфликти, защото често това, което е добро за отделния индивид, не съвпада с това, което е добро за обществото като цяло<sup>1, 4</sup>. Необходимо е намирането на баланс между навременен достъп до иновативните здравни технологии, от една страна, и гаранции за качество, клинична и икономическа ефективност, от друга. Не трябва да се забравя, че онкологичните и редките заболявания са обикновено животнозастрашаващи състояния, при които бързото започване на адекватно лечение е от огромно значение. От друга страна обаче, данъкоплатецът като основен източник на финансиране за здравната система, но и краен потребител, желае да види ефективност и качество. Разумното решение в този случай е да се използват гъвкави критерии при оценката на клинично добавената стойност на иновативните здравни технологии. Регулаторното изискване за надеждни клинични доказателства трябва да дава и реална възможност за получаването на такива. Резултатите от добре планирани и проведени постмаркетингови проучва-

ния позволяват на здравните власти да извършват обективен анализ на ползите и рисковете от иновативните здравни технологии<sup>8</sup>.

### **Установяване и оценяване на икономическата ефективност на иновативните здравни технологии за онкологични и редки заболявания**

Основен резултат от икономическата оценка при НТА е извеждането на инкрементално съотношение на разходите и ефективността (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)<sup>6</sup>. ICER сравнява разглежданата здравна технология с друга, която е със същото терапевтично предназначение и индикация и която е вече достъпна и се прилага в системата на здравеопазването. Индикаторът съпоставя разликата в разходите спрямо разликата в получените резултати или допълнителните разходи, които следва да бъдат направени, за да бъдат спечелени допълнителните резултати от прилагането на новата технология. И докато за намиране на самото съотношение сравняваните технологии трябва да бъдат терапевтично съпоставими, веднъж изчислени, коефициентите за различни технологии с различни предназначения могат да бъдат сравнявани помежду си и подреджани. По този начин здравните власти могат да планират и приоритетизират различните разходни пера за здравеопазване<sup>14</sup>. Единствено условие тук е резултатите да бъдат измерени чрез универсална скала за оценка. Най-често използваната на практика мерна единица за оценка на ефективността е броят на спечелените години живот, коригирани с отчитане на качеството (Quality-adjusted life year, QALY).

ICER е важен ориентир за здравните власти при оценяването на иновативни здравни технологии и последващото вземане на решение за реимбурсиране с публични средства<sup>10, 14</sup>. Така например 85% от препоръките за реимбурсиране на Националния институт за усъвършенстване на здравните грижи в Обединеното кралство (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) се аргументират именно чрез ICER<sup>3</sup>. Предвид особеностите на иновативните здравни технологии е ясно, че тези лекарствени продукти много трудно отговарят на стандартните регулаторни изисквания за ефективност на разходите<sup>11</sup>. Този проблем не произтича от самата методология за икономическа оценка, а се основава на високата цена и несигурността на доказателствата за иновативните терапии. Въпросът тук е дали ICER, който иначе ефективно се използва при конвенционални здравни технологии, може директно да се прилага за оценка на иновативните терапии за онкологични и редки болести? Въпреки силната обществена заинтересованост от ясно аргументира-

ни и прозрачни решения по заплащането на здравни технологии с публични средства, съществуват много малко примери за официално приети лимити за горна граница на ICER. NICE многократно е посочван като прилагач такъв ограничение (£ 30 000 за 1 спечелена QALY). Официално организацията нито потвърждава, нито отрича това твърдение<sup>11</sup>.

ICER предлага набор от теоретични предимства, най-вече от организационен характер – намалена тежест върху здравните власти и платците, последователност и прозрачност на процеса на HTA, справедливост, ефективност и обществено доверие<sup>5</sup>. Въпреки това, използването на горна граница за ICER предполага наличието на редица условия, които не винаги съществуват на практика. На първо място, няма постоянна, контекстно независима готовност за заплащане от страна на платците на всяка допълнително спечелена единица QALY<sup>17</sup>. Вземащите решения за реимбурсиране и обществото като цяло са склонни да дават различен приоритет на различните здравни технологии. Така например спечелените QALY при пациенти с тежки, животозастрашаващи заболявания или при деца се възприемат по-високо при равни други условия<sup>2</sup>. Липсата на лимит за ICER позволява повече гъвкавост на здравните власти за отчитане на съображения като равенство и социална справедливост при разпределението на публични средства за здравеопазване. HTA в крайна сметка не е само изчисление на съотношение разход/ефективност и задаване на лимит за заплащане. Всяка такава оценка трябва да се основа на баланс между обществения и индивидуалния интерес на засегнатите пациенти.

И докато в недалечното минало ICER бе разглеждан най-вече като аргумент дадена технология да не бъде препоръчвана за реимбурсиране с публични средства, през последните години редица HTA агенции и платци преосмислят тази своя позиция. Търсейки ефективен начин за контрол на разходите, но и за достъп до иновативно лечение, заинтересованите страни все повече интерпретират ICER не като показател за абсолютен лимит на публично финансиране, а като отправна точка за допълнително сътрудничество с лекари, пациенти и индустрия<sup>2</sup>. Това обяснява нарастващия интерес към различни алтернативни подходи за оценка, вземане на решение за реимбурсиране и достъп до иновативни здравни технологии. Тези механизми обхващат т.нар. споразумения за споделяне на риск, предоговаряне на цени, схеми за управление на достъп и т.н.<sup>12, 16</sup> По този начин се гарантира финансова стабилност в системата на здравеопазването. Това не се прави в ущърб на пациентите, а напротив – създават се реални условия за достъп до иновативно лечение. На засегнатите от тежки онкологични и редки болести се дава възмож-

ност за животоподдържащо лечение. Придобива се ценна информация за клиничната и икономическата ефективност на здравната технология спрямо особеностите на местните популация и здравна система. Не на последно място, здравните власти могат да направят обективна и точна цялостна оценка на технологията и да вземат ефективно решение за оптимален достъп до нея. Гъвкавите модели за оценка и вземане на решение, съчетани с епидемиологични регистри и постмаркетингови проучвания, дават реална възможност за постигането на тези цели<sup>19</sup>.

## Заклучение

Здравните власти създават специализирани HTA агенции с цел гарантиране на прозрачност и ефективност при процеса на оценяване на здравните технологии. HTA в крайна сметка обаче е само инструмент. Множество комплексни критерии следва да бъдат отчитани при оценяване и вземане на решение за заплащане с публични средства. Оценката и достъпът до иновативни терапии за онкологични и редки заболявания е дебат на политически приоритети, ресурсни възможности на здравната система и обществени нагласи. В този контекст говорим за сложен стойностно-базиран избор, който е изпълнен с етични и икономически противоречия. Този конфликт възниква, тъй като самият процес на оценяване и вземане на решения включва в себе си две коренно противоположни цели – солидарност, справедливост и равен достъп, от една страна, и ефективност и устойчивост, от друга.

Установяването на ясни и прозрачни критерии за оценяване и включване на иновативните здравни технологии за онкологични и редки заболявания в обхвата на общественото здраве е от ключово значение за гарантиране на устойчивост в здравната сфера, но и за отговаряне на здравните потребности на тези групи пациенти. Поставянето на този процес в адекватна законова рамка е уместно, защото цели постигането на баланс и съгласие между различните заинтересовани групи. Всякакви ограничения в обхвата на здравното осигуряване трябва да бъдат внимателно анализирани, защото практиката показва, че често те водят до обратен ефект и сериозна загуба на доверие в системата на здравеопазването. Ако се прилагат такива, то те следва да отчитат не само фискалните ограничения, но също така и индивидуалното право на всеки пациент за достъп до навременно, адекватно и качествено здравно обслужване.

Съществуват редица теоретически и практически предизвикателства при оценяването на иновативните терапии за онкологични и редки заболявания. Акцентът върху един-единствен критерий за оценка не е ефективно решение, тъй като се игнорира зна-

чението на групи, не по-малко важни фактори. Не на последно място, липсата на солидни клинични, епидемиологични и икономически доказателства е сама по себе си предпоставка за несигурен и неадекватен достъп до тези иновативни здравни технологии. Запълването на тази празнота е важен момент за рационалната оценка на тези терапии. Адекватни решения могат да бъдат постигнати само, ако са налични достатъчно реални данни от местната популация. Единственият разумен начин да се приеме по-високо остойностяване на ползите и добавената стойност на иновативните здравни технологии е те бъдат доказани емпирично. Генерирането на доказателства далеч не се изчерпва с клиничните проучвания до етапа на получаване на разрешение за пазарна употреба. Това е дълъг процес, който изисква многостранно сътрудничество и координация. Потенциално взаимноизгодно решение за всички страни е иновативните терапии за онкологични и редки заболявания да бъдат предмет на широка система за постмаркетингово наблюдение, което да намали доказателствената пропаст в тази област. Подходи като епидемиологичните регистри, споразуменията за споделен риск, схемите за управление достъп и групи все повече се доказват като ключови за натрупването на критична маса опит и доказателства, които да рационализират процесите на оценяване и вземане на реимбурсни решения.

## Литература

1. Becla, L., J. E. Lunshof, D. Gurwitz, et al. Health technology assessment in the era of personalized health care. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Apr;27 (2):118-26.
2. Chabot, I., A. Rocchi. Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2014;6:357-367.
3. Devlin, N., H. Dakin, N. Rice, et al. NICE's cost-effectiveness threshold revisited: new evidence on the influence of cost-effectiveness and other factors on NICE decisions. *Value Health*. 2010;13(7):A246.
4. Dupont, A. G., P. B. Van Wilder. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):488-496.
5. Eichler, H. G., S. X. Kong, W. C. Gerth, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*. 2004;7(5):518-528.
6. Goodacre, S., C. McCabe. Being economical with the truth: how to make your idea appear cost effective. *Emerg Med J*. 2002;19(4):301-4.
7. Iskrov, G., R. Raycheva, R. Stefanov. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013;55(3-4):80-86.
8. Iskrov, G., R. Stefanov. Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. 2014;4:1-9.
9. Le Jeunne, C. Évaluation du service médical rendu des médicaments par la Commission de la Transparence. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(1)90-93.
10. Mauskopf, J, C. Chirila, C. Masaquel, et al. Relationship between financial impact and coverage of drugs in Australia. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(1):92-100.
11. McCabe, C., K. Claxton, A. J. Culyer. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-744.
12. McCabe, C., T. Stafinski, R. Edlin, et al. Access with evidence development schemes: a framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(2):143-52.
13. Miyamoto, B. E., E. D. Kakkis. The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:49.
14. Rocchi, A., D. Menon, S. Verma, et al. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. *Value Health*. 2008;11(4):771-783.
15. Rosenberg-Yunger, Z. R., A. S. Daar, H. Thorsteinsdóttir, et al. Priority setting for orphan drugs: an international comparison. *Health Policy*. 2011;100(1):25-34.
16. Ruof, J., F. W. Schwartz, J. M. Schulenburg, et al. Early benefit assessment (EBA) in Germany: analysing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. *Eur J Health Econ*. 2014;15(6):577-89.
17. Schlender, M. The use of cost-effectiveness by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): no(t yet an) exemplar of a deliberative process. *J Med Ethics*. 2008;34(7):534-539.
18. Simoens, S. Health economic assessment: a methodological primer. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(12):2950-66.
19. Yong, J. H., J. Beca, J. S. Hoch. The evaluation and use of economic evidence to inform cancer drug reimbursement decisions in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2013;13(3):229-236.