

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ**  
**КАТЕДРА ПО СОЦИАЛНА МЕДИЦИНА И ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ**

**Георги Искров**

**КОМПЛЕКСЕН ПОСТМАРКЕТИНГ АНАЛИЗ**  
**НА ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ**

**Автореферат**  
**на дисертационен труд**  
**за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“**

**Научен ръководител: проф. д-р Румен Стефанов, дм**  
**Пловдив, 2016**

Дисертационният труд съдържа 186 страници, 49 фигури и 23 таблици. Библиографията включва 327 литературни източници, 45 на кирилица и 282 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра Социална медицина и обществено здраве при Медицински университет – Пловдив, състоял се на 29 януари 2016 г.

### **Научно жури**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Председател:      | проф. д-р Румен Стефанов, дм   |
| Членове:          | проф. д-р Тихомира Златанова, дм<br>доц. Надя Велева, дм<br>доц. Николай Атанасов, ди<br>доц. Румяна Янева, дм |
| Резервни членове: | проф. д-р Мария Стойкова, дм<br>проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, дмн                                  |

Защитата на дисертационния труд ще се състои на ..... 2016 г. от ..... ч. на заседание на Научното жури във II аудитория на Аудиторния комплекс на Медицински университет – Пловдив. Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на Медицински университет – Пловдив и са публикувани на интернет страницата на университета.

## СЪДЪРЖАНИЕ

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>СЪКРАЩЕНИЯ</b>                    | <b>4</b>  |
| <b>УВОД</b>                          | <b>5</b>  |
| <b>ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>                  | <b>7</b>  |
| <b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</b>             | <b>8</b>  |
| <b>РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ</b>         | <b>12</b> |
| <b>ОБЩИ ИЗВОДИ</b>                   | <b>45</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>                    | <b>47</b> |
| <b>ПРЕПОРЪКИ И ПРИНОСИ</b>           | <b>49</b> |
| <b>ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ</b> | <b>52</b> |

Забележка: Номерацията на фигурите и таблиците в настоящия автореферат не съответства на тази в дисертационния труд.

## СЪКРАЩЕНИЯ

ЕК – Европейска комисия

ЕС – Европейски съюз

МЗ – Министерство на здравеопазването

МКБ-10 – Международна класификация на болестите, 10-а ревизия

НЗОК – Национална здравноосигурителна каса

НЦОЗА – Национален център по обществено здраве и анализи

ПЛС – Позитивен лекарствен списък

СЗО – Световна здравна организация

CAVOMP – клинично добавена стойност на лекарствени продукти сираци

ЕМА – Европейска лекарствена агенция

EUCERD – Европейски комитет на експертите по редки болести

EUnetHTA – Европейска мрежа за оценка на здравни технологии

MoCA – Механизъм за координиран достъп до лекарства сираци

NICE – Национален институт за усъвършенстване на здравните грижи,

Великобритания

## УВОД

Балансът между стойността на доказателствата за определена здравна технология, от една страна, и ефективния достъп до нея, от друга, е основна тема за съвременното обществено здравеопазване. Оценката и вземането на решения за заплащане на лекарства сираци с публични средства е дебат на политически приоритети, особености на здравната система и обществени нагласи. Установяването на ясен, прозрачен и последователен многокритериен механизъм за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарствата сираци с публични средства е от ключово значение за отговаряне на здравните потребности на пациентите с редки болести, но и гарантиране устойчивостта на здравната система. Такъв модел трябва да бъде в състояние формално и количествено да определи всички фактори и техните стойности, които отразяват влиянието на лекарствата сираци върху пациентите, обществото и данъкоплатците. Прилагането на многокритериен анализ осигурява цялостен интегритет на взетите реимбурсни решения. Липсата на прозрачност и уместност при оценката на лекарствата сираци води до нерационални и противоречиви решения, които не насърчават разумното използване на ресурсите в здравеопазването и не дават възможност за равно третиране на пациентите с редки заболявания.

Редкостта означава, че дълбочината на доказателствената база при лекарствата сираци не е същата както при конвенционалните терапии. Запълването на тази празнина е друг важен момент за своевременния достъп до тези продукти. Рационални решения за реимбурсиране могат да бъдат постигнати само, ако са налични достатъчно данни от реалния свят. Единственият разумен начин да се приеме по-високо остойностяване на ползите и добавената стойност на лекарствата сираци е, ако 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 широко сътрудничество и координация. За да създадат тази информация, заинтересованите страни трябва да бъдат по-гъвкави в иницирането на партньорства, които съвместно да извършват оценка на добавената стойност на лекарствата сираци. Подходи като условно реимбурсиране, споразумения за споделяне на риска и постмаркетингови регистри могат да бъдат полезни за натрупването на критична маса опит, който ще рационализира вземането на реимбурсни решения. Ранният конструктивен диалог между заинтересованите групи и разработването на специфични методологични инструменти могат да поставят основите за продължаващо натрупване на доказателства, както и за правилна и навременна оценка на лекарствата сираци.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **1. Цел**

Създаване на модел за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци в България, основан на многокритериен анализ.

### **2. Задачи**

За постигане на посочената цел на настоящата научна разработка са поставени следните задачи:

- моделиране на прогностични сценарии за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци в България;
- избор на критерии за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства;
- определяне на относителна тежест и стойности на критериите за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства;
- създаване и тестване на модел за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **1. Обект на наблюдение**

Обект на проучване е процесът на оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства.

### **2. Единици на наблюдение**

Технически единици на наблюдение са здравни власти, пациентски организации, университетски болници, медицински университети, фармацевтични компании.

Логически единици на наблюдение представители на здравните власти, медицински специалисти, председатели на пациентски организации, представители на фармацевтичната индустрия.

### **3. Признаци на наблюдение**

Качествени факториални признаци са категория респонденти, възрастова група, пол.

Количествени резултативни признаци са експертен опит в години, относителна тежест на категориите критерии за вземане на решение, индивидуална тежест и стойности на варианти за критериите за вземане на решение.

Качествени резултативни признаци са най-важен критерий при равни други условия, отчитане на фактора рядкост, приемане на екстраполиране на чужди данни, приемане на бюджетни ограничения при заплащане на лекарства сираци с публични средства.



#### **4. Място на проучването**

Настоящият научен труд е основан на две уеб-базирани национални анкетни проучвания и една фокус група, проведена в Институт по редки болести, гр. Пловдив.

#### **5. Време на проучването**

Проучването е проведено в периода април 2013 г. – септември 2015 г.

#### **6. Органи на проучването**

Проучването е проведено с личното участие и контрол на докторанта, под ръководството на научния ръководител.

#### **7. Методи**

##### **7.1. Социологични методи – анкетен метод**

Идентифицирани са четири целеви групи заинтересовани страни по въпросите на лекарствата сираци и редките заболявания, оценката на здравни технологии и вземане на решение за заплащане с публични средства: медицински специалисти, пациенти с редки заболявания, здравни власти, фармацевтична индустрия. Чрез анкетния метод (пряка индивидуална анкета) се проучи мнението, отношението, мотивацията и ценностната ориентация на индивидите и на целеви групи, които те представляват, по отношение на проблемите, свързани с оценката и вземането на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства.

Анкетното проучване е проведено на два етапа, със специфична анкетна карта за всеки от тях. Първият етап има за цел да определи критерии за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства. Анкетата за първата фаза е проведена по електронна поща сред микроизвадка от 40 респонденти, по десет от всяка целева група. Вторият етап има за цел вече да изведе относителна тежест и стойности на критериите за оценка и вземане на

решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства. Въпросникът включва въпроси, които са отворени, затворени, полуотворени, фактологични и оценъчни. Втората анкета е проведена онлайн посредством платформата за социологически проучвания LimeSurvey.

## **7.2. Социологични методи – фокус група**

Фокус групата има за цел да се тества, обсъди и приеме създадения многокритериен модел за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства. За провеждане на груповата дискусия бяха поканени по 4 представители от всяка заинтересована страна – лекари, здравни власти, пациенти и индустрия. Условието за подбор бе съответният участник да се е включил в двете предходни анкети, т.е. да е запознат с целите и цялостната методология на изследването. Въпросите, заедно с предварителните резултати от проучването до момента, бяха изпратени предварително за запознаване. Темите за обсъждане са избрани за допълване и надграждане на получената информация от предходните две анкетни проучвания.

## **7.3. Статистически методи**

За целите на проучването са използвани следните статистически методи за обработка и анализ:

- анализ на честотните разпределения – за изчисляване на средни стойности и показатели за разсейване на количествените признаци. С помощта на теста на Колмогоров-Смирнов, вариационните редове са проверявани за нормалност на разпределението (Гаус-Лапласово);
- алтернативен анализ – за изчисляване на относителен дял и средна грешка на качествените признаци;
- непараметричен анализ – за изучаване на асоциации, връзки и зависимости между изучаваните признаци. Наличието на честотни разпределения, различаващи се от нормалното Гаус-Лапласово наложи

използването на този анализ. При обработката са използвани критерий на съгласие на Пирсън  $\chi^2$ , точен тест на Фишер,  $\lambda$  критерий на Кломогоров-Смирнов, критерий на Кръскал-Уолис;

- графичен анализ – за онагледяване на наблюдаваните процеси и явления и илюстриране на съществуващите закономерности (MS Excel 2003, MS Corporation, Redmond, WA).

#### **7.4. Многокритериен анализ за вземане на решение**

Многокритериеният анализ за вземане на решение играе важна роля в все по-навлизащите концепции за ценообразуване и реимбурсиране, основани на стойността, давайки възможност за прозрачност и последователност при решенията за заплащане с публични средства. Методологичната рамка на многокритериения анализ за вземане на решение включва анализ на контекста за вземане на решение, критерии, спрямо които различни алтернативи за решение са сравнявани, варианти и стойности, отразяващи различното изпълнение на всеки критерий за оценка, и тежести, които съответстват на относителната важност на всеки критерий.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### **1. Моделиране на прогностични сценарии за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци в България**

Предвид липсата на сериозни традиции в България по отношение на оценката на здравни технологии, обнародваната в края на 2011 г. и съществено обновена през 2013 г. *Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти* може да се разглежда като първа сериозна крачка в тази област, която към момента на своето приемане допринесе за прозрачност и обективност в процеса на вземане на решения за заплащане с публични средства на лекарствени терапии у нас. Този нормативен акт има голяма важност и като обект за общественоздравни и здравноикономически изследвания поради факта, че е един от сравнително малкото примери в международен план за практическо използване на многокритериен анализ за вземане на решение в процеса на оценка на здравни технологии. Наредбата дава количествено измерение на различните съображения при вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарствени продукти.

Моделираните въз основа на експертно прогнозиране сценарии ясно разкриват невъзможността действащият модел за оценка в Наредбата да отговори на предизвикателствата на иновативните здравни терапии като цяло и лекарствата сираци в частност – да осигури навременен достъп на пациентите до адекватно и качествено лечение, отчитайки мисията и ресурсите на здравната система, както и нагласите и очакванията на българското общество. При праг от 60 точки за положително решение за заплащане, лекарствата сираци биха получили точно толкова при един реалистичен сценарий. С други думи, достъпът до тях би зависил от дори минимални отклонения при изпълнението

на един-единствен критерий. Този реалистичен вариант включва 20 точки за липса на лекарствена алтернатива, 28 точки за клинична ефективност и 12 точки за безопасност.

Интересно е обаче, че възможните оптимистичен и песимистичен сценарии предполагат 78 и 16 точки съответно. Както се вижда от размаха на този интервал, частта от критичните 60 до песимистичните 16 точки е много по-голяма, т.е. вероятността за отрицателна оценка и отказ за реимбурсиране на лекарства сираци е значителна. Тази експертна прогноза се потвърждава и от практиката в България, където достъпът до лекарства сираци е значително ограничен в сравнение с другите европейски страни. У нас, едва една трета от одобрените на европейско ниво лекарства сираци имат регистрирана цена и се реимбурсират. Важен момент е и самото закъснение в достъпа. Докато пациентите в западноевропейските страни имат осигурен достъп до лекарствата сираци най-късно година след издаване на разрешение за пазарна употреба от ЕМА, в България този период отнема средно 43 месеца.

Този очевиден проблем в достъпа до иновативни терапии за редки болести у нас не е толкова плод на ограничени здравни ресурси, колкото резултат на неоптимално прилагане на оценката на здравни технологии. Тези заключения се потвърждават и от опита в други източноевропейски страни като Румъния, където именно липсата на технически и експертен опит и лошото управление в областта на оценката на здравни технологии са идентифицирани като основни пречки за ефикасното определяне на общественоздравни приоритети и разпределението на средства за тяхното финансиране.

Въпросът с оптималното приложение на оценката на здравни технологии и прозрачността на механизмите за вземане на решение за заплащане с публични средства е особено актуален с оглед на новоприетата *Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии*, която практически замества действащата *Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените*

*продукти* в частта за вземане на решение за заплащане с публични средства. Наредба № 9 има двойна тежест за лекарствата сираци, защото оценката на здравни технологии става задължително условие при включване на иновативни лекарствени терапии в ПЛС.

Сравнявайки двете наредби, основно предимство на *Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии* са изключително прецизно разписаните методологични насоки за извършване на оценка на здравни технологии. От друга страна, *Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти* съдържа критерии с относителни тежести и стойности – инструментариум, който значително оптимизира процеса на вземане на решение. Разбира се, това сравнение е до голяма степен условно. Ефектът от новата Наредба № 9 би могъл да бъде оценен обективно едва след стартиране на нейното фактическо прилагане.

## **2. Избор на критерии за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства**

Подборът на критериите за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства е извършен въз основа на анкетно проучване. Въз основа на систематичен обзор са изведени 58 критерии, използвани от здравни власти и платци в различни юрисдикции за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на здравни технологии. Към всеки критерий е приложена кратка дефиниция и дихотомен въпрос следва ли съответният критерий да бъде отчитан при оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства в България. От предложените 58 критерии за директен избор с да или не, десет получават общо одобрение за включване 80% или повече.

Половината от тези 10 топ критерии характеризират резултатите от прилагане и използване на оценяваната здравна технология. Здравните ползи като критерий за оценка и вземане на решение са единственият показател с 100% одобрение за включване (медиана), като в три от групите респонденти консенсусът е единодушен и едва един анкетирани от общо 40 е изразил несъгласие с използването на този показател. Три от останалите топ критерии се отнасят за характеристиките на заболяването, т.е. резултатите и последиците от състоянието, за което оценяваната здравна технология е посочена за приложение. А два отчитат общественоздравните аспекти на решенията за заплащане на здравни технологии с публични средства.

Групата на десетте топ критерии се допълва от 5 допълнителни критерия, които получават одобрение за включване от поне 90% в една или повече от четирите групи анкетиранни. Това са критериите за животоспасяващ характер (посочен от медицинските специалисти и пациентските представители), разходна ефективност (посочен от медицинските специалисти, здравните власти и представителите на индустрията), добра медицинска практика (посочен от медицинските специалисти), достъп (посочен от здравните власти) и клинична тежест (посочен от здравните власти). Още тук се откриват няколко малко очаквани резултати. Здравните власти се съгласяват за значимостта на критерия за достъп, но не и за този за животоспасяващ характер. Обратно, пациентите не постигат необходимото ниво на одобрение за критериите за достъп и клинична тежест. Включването на тези пет допълнителни критерия е важно, защото дава възможност да се отчитат специфични съображения на една или повече от засегнатите групи. По този начин се постига по-висока ангажираност на тези страни в процеса на оценка и вземане на решение, както и по-голяма степен на приемане на крайните решения.

Съпоставяйки така получените резултати с нормативно определените такива в действащата към момента на проучването *Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените*

*продукти*, най-същественото различие се констатира за неотчитането на критерия за сила на научните доказателства (Табл. 1). Това е третият по степен на одобрение критерий, почти единодушно приет от четирите групи анкетиранни. В същото време, този критерий отсъства като отделен показател в Наредбата. Силата на научните доказателства сама по себе си е важен показател за оценка, защото това съображение реално дава гаранции за практическото изпълнение на всички останали критерии и по този начин легитимира взетите решения за заплащане на здравни технологии с публични средства.

**Табл. 1 Сравнение между изведените предпочитания за критерии и действащите нормативно определени критерии за оценка и вземане на решение за реимбурсиране в България**

| Пилотно проучване  |                     | Действаща нормативна рамка       |            |
|--|---------------------|----------------------------------|------------|
| Критерий   | Одобрение (медиана) | Критерий                         | Брой точки |
| Критерии с одобрение за включване 80% и повече                                   |                     |                                  |            |
| Здравни ползи  | 100%                | Клинична ефективност             | 45         |
| Клинична ефективност   | 95%                 | Клинична ефективност             | 45         |
| Научни доказателства   | 90%                 | <i>Критерият не бива отчитан</i> | -          |
| Популационен ефект   | 85%                 | Социалнозначими заболявания      | 20         |
| Безопасност  | 80%                 | Безопасност                      | 30         |
| Индивидуален ефект   | 80%                 | Клинична ефективност             | 45         |
| Социално-икономическа тежест   | 80%                 | <i>Критерият не бива отчитан</i> | -          |
| Алтернатива  | 80%                 | Алтернатива                      | 20         |
| Здравни потребности  | 80%                 | <i>Критерият не бива отчитан</i> | -          |
| Бюджетно въздействие   | 80%                 | Фармакоикономика                 | 40         |
| Критерии с одобрение за включване 90% и повече в поне една от анкетираните групи |                     |                                  |            |
| Животоспасяващ характер  | 75%                 | Клинична ефективност             | 45         |
| Разходна ефективност   | 75%                 | Фармакоикономика                 | 40         |



|                           |     |                           |   |
|---------------------------|-----|---------------------------|---|
| Добра медицинска практика | 70% | Критерият не бива отчитан | - |
| Достъп                    | 70% | Критерият не бива отчитан | - |
| Клинична тежест           | 45% | Критерият не бива отчитан | - |

В новата Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии проблемът със силата на научните доказателства е решен – научните доказателства по всеки един критерий и начинът на тяхното получаване следва да бъдат детайлно описани по приложения към Наредбата таблици с показатели. Наредбата не конкретизира на този етап как тези данни ще бъдат интерпретирани и отразени в крайното решение на Комисията по оценка на здравни технологии.

Другият по-сериозен пропуск в набора от критерии за оценка по старата Наредба е неотчитането на характеристиките на заболяването, за което е посочена кандидатстващата за реимбурсиране здравна технология. При равни други условия, необходимо е да се прави разлика между остри и хронични заболявания, да се отчита тежестта на тези заболявания – дали те са свързани с висок леталитет, инвалидизация, намалена или трайно загубена работоспособност, необходимост от болногледач, разходи за лечение и други. В този контекст, Наредба № 9 изрично посочва, че оценката на лекарствата сираци ще се извършва на база сериозност, тежест на рядкото състояние, наличие на алтернатива и разходи за пациента.

Окончателният набор от критерии за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци е формиран с оглед на резултатите от моделираните прогностични сценарии и сравнителния анализ между изведените предпочитания за критерии и действащите към момента на проучването нормативно определени критерии в България. Петте критерия, описващи характеристиките на здравните резултати – здравни ползи, клинична ефективност, животоспасяващ характер, безопасност и алтернатива – и двата, описващи характеристиките на заболяването – клинична тежест и социално-икономическа тежест, са включени непроменени. При подбора на

общественоздравните критерии са внесени корекции във формулировката на показателите с оглед спецификите на здравната система в България. Така, критериите за достъп и за здравни потребности са комбинирани в един общ показател – уязвими групи. Критерият за добра медицинска практика отпада поради факта, че такива съображения са включени при критерия за научни доказателства. По същия начин отпада и критерият за индивидуален ефект, който бива отразяван от други два – за здравни ползи и за клинична ефективност. В окончателния набор остават 12 критерии. Освен горе изброените седем, включени са също критериите за бюджетно въздействие, разходна ефективност, научни доказателства, уязвими групи и популационен ефект.

### **3. Определяне на относителна тежест и стойности на критериите за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства**

Анкетата за извеждане на относителна тежест и стойности на критериите за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства е проведена сред 307 участници. Въпросникът е попълнен от 143 респонденти или относителният дял на отговорилите е малко над 46%. 11 поканени или малко над 3% са отказали участие в проучването.

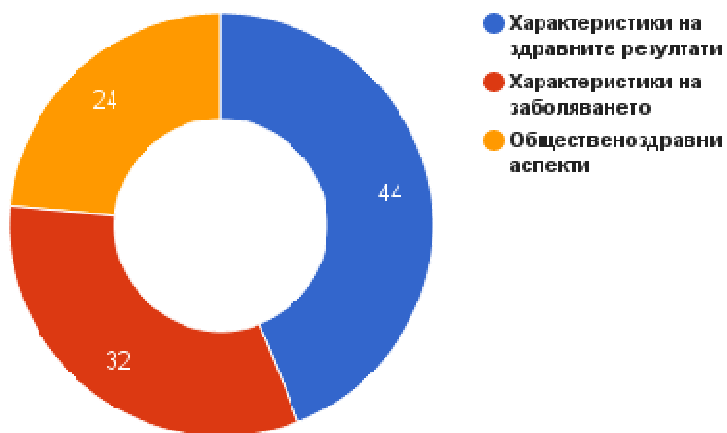
Сред анкетираните, с най-голям относителен дял е групата на възраст между 36 и 45 г. – близо 40% или 57 респонденти. 63% са жени. Средният експертен опит в областта на общественото здраве и/или редките болести на анкетираните е  $12.72 \pm 9.19$  години (Табл. 2). Констатирано се статистически значими различия в продължителността на опита между различните категории респонденти ( $Z_{\text{Kruskal Wallis}} = 20.45$ ,  $p = 0.001$ ). Съвсем логично, този опит е по-голям при лекари и пациенти. Последните реално прекарват целия си живот с хронично заболяване. Тази особеност е съществена при редките заболявания, тъй като засегнатите пациенти от един момент нататък се превръщат в „експерти“ по собствената си болест.

**Табл. 2** Експертен опит в години на анкетираните по категории

| Категория респонденти             | Брой       | Експертен опит      | 95% доверителен интервал |
|-----------------------------------|------------|---------------------|--------------------------|
| Медицински специалисти            | 41         | 15.49 ± 9.53        | 12.48 – 18.49            |
| Представители на здравните власти | 28         | 9.39 ± 6.78         | 6.76 – 12.02             |
| Пациентски представители          | 32         | 16.81 ± 10.32       | 13.09 – 20.53            |
| Представители на индустрията      | 36         | 8.53 ± 6.57         | 6.31 – 10.75             |
| <b>Общо</b>                       | <b>137</b> | <b>12.72 ± 9.19</b> | <b>11.17 – 14.27</b>     |

### 3.1. Определяне на относителна тежест на основните категории критерии

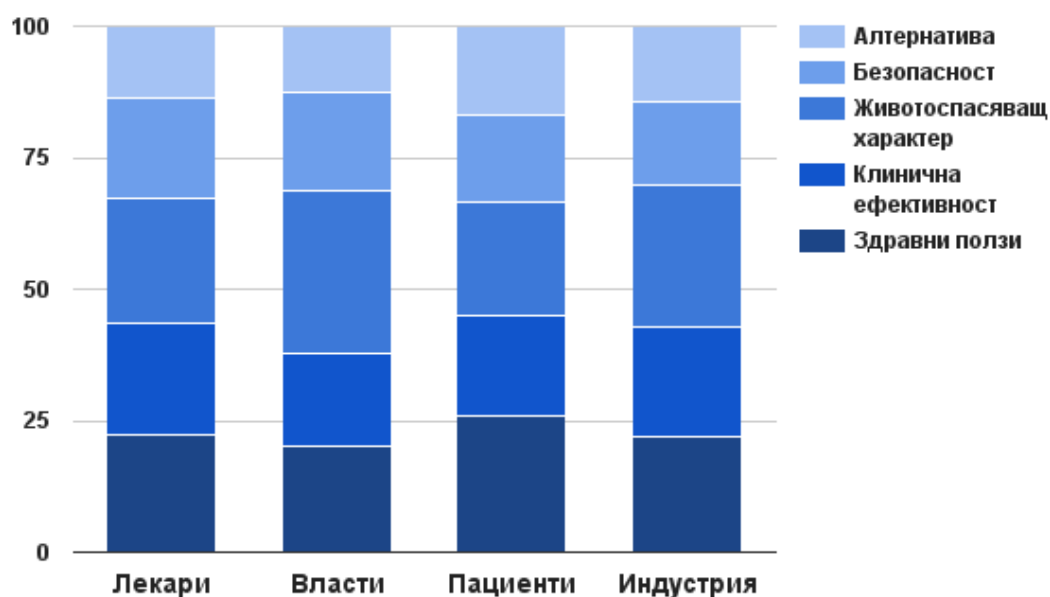
За определяне на относителна тежест на трите категории критерии за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци, анкетираните трябва да разпределят общо 100 оценъчни точки измежду трите типа критерии. По този начин, най-голяма претеглена стойност получават критериите, характеризиращи здравните резултати –  $44 \pm 13$  точки (Фиг. 1). Другите две категории – характеристиките на заболяването и общественоздравните аспекти – са оценени съответно с тежест от  $32 \pm 11$  и  $24 \pm 10$  точки.



**Фиг. 1** Относителна тежест на основните категории критерии

### 3.2. Определяне на индивидуална тежест в рамките на категорията критерии, описващи здравните резултати

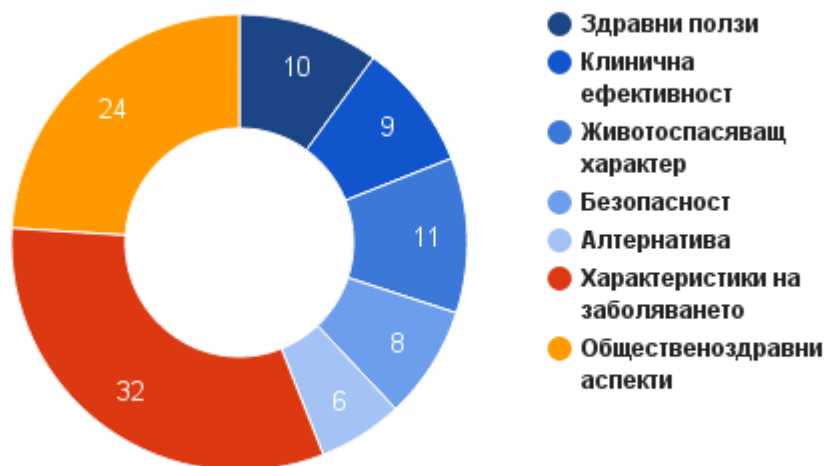
За определяне на относителна тежест на индивидуалните критерии, описващи здравните резултати, анкетираните трябва да разпределят общо 100 оценъчни точки измежду петте отделни критерии от тази категория – здравни ползи, клинична ефективност, животоспасяващ характер и безопасност и алтернатива. Най-висока стойност в рамките на тази група съображения получава критерият за животоспасяващ характер на разглежданата здравна технология –  $26 \pm 12$  точки, следван от критериите за здравни ползи и клинична ефективност. Статистически значима разлика е отчетена единствено при оценката на тежестта на животоспасяващия характер ( $Z_{\text{Kruskal Wallis}} = 8.11$ ,  $p = 0.044$ ) – здравните власти дават оценка  $31 \pm 16$  точки при средно за извадката 26 точки (Фиг. 2).



Фиг. 2 Индивидуална тежест в рамките на категорията критерии, описващи здравните резултати, по категория респонденти

Крайните индивидуални точкови оценки на тези 5 критерии трябва да съответстват на изведената относителна тежест за цялата категория критерии, характеризиращи здравните резултати. За тази цел, индивидуалните тежести са

преобразувани, за да бъде общият им сбор равен на 44 точки, колкото е относителната тежест на тази категория съображения за оценка и вземане на решение. Така, крайната точкова оценка на критерия за здравни ползи е 10 точки, клинична ефективност – 9 точки, животоспасяващ характер – 11 точки, безопасност – 8 точки, алтернатива – 6 точки (Фиг. 3).



**Фиг. 3 Индивидуална тежест на категорията критерии, описващи здравните резултати, в рамките на цялостния модел за оценка**

Вариантите за критерия здравните ползи са диференцирани по отношение на две основни направления – продължителност и качество на живот. Включен е и максималният вариант за здравни ползи в резултат на прилагане на здравна технология – пълно излекуване. При анкетното оценяване, респондентите следва да изразят своето предпочитание за добиване на всеки един от описаните варианти на критерия чрез оценка от 0 до 100 точки. По-висок брой точки означава по-голяма преференция за съответния вариант. В конкретния случай за критерия здравни ползи, най-висока средна стойност е отчетена за варианта на пълно излекуване –  $70 \pm 35$  точки (Табл. 3). При избор между удължаване на продължителността или подобрене на качеството на живот, предпочитанията на извадката анкетирани при равни други условия клонят в полза на качеството.

**Табл. 3 Стойности на вариантите за критерия здравни ползи**

| Вариант  | Стойност      | Персентили |       |        |
|--|---------------|------------|-------|--------|
|  |               | 25%        | 50%   | 75%    |
| Пълно излекуване   | 70.21 ± 35.28 | 40.00      | 90.00 | 100.00 |
| Удължаване продължителността и подобрене качеството на живот | 69.16 ± 28.99 | 40.00      | 80.00 | 90.00  |
| Удължаване продължителността на живот                        | 45.31 ± 31.31 | 20.00      | 50.00 | 70.00  |
| Подобрение качеството на живот                               | 50.84 ± 31.19 | 20.00      | 50.00 | 80.00  |

След преобразуване на стойностите на вариантите за здравни ползи, за да съответстват на тежестта на критерия от 10 точки, пълното излекуване и едновременното удължаване продължителността и подобрене качеството на живот са оценени с по 10 точки, удължаването продължителността на живот с 6 точки, а подобрението на качеството на живот със 7 точки.

При конструирането на изследвания модел за оценка, вариантите за критерия клинична ефективност са диференцирани на значителни клинични предимства (едновременна статистическа и клинична значимост), относителни клинични предимства (клинична значимост) и незначителни клинични предимства (статистическа значимост). Съвсем логично, най-висока средна стойност при анкетното проучване получава вариантът за значителни клинични предимства –  $84 \pm 23$  точки (Табл. 4). След преобразуване на стойностите на вариантите за клинична ефективност, значителните клинични предимства са оценени с 9 точки, относителните с 5 точки, а незначителните с 2.

Критерият за животоспасяващ характер на оценяваната здравна технология е основен момент от етична гледна точка при вземане на решение за заплащане с публични средства. В здравеопазването съществува конфликт между задължението, от една страна, да се създадат колкото се може повече здравни ползи при ограничени ресурси и призиванието, от друга, да се спаси човешки живот в непосредствена опасност, независимо от цената. Критерият е

определен като дихотомна променлива, която отчита наличието или отсъствието на животоспасяващ характер у оценяваната здравна технология. Наличието на животоспасяващ характер ще означава изпълнение на критерия в изследвания модел и получаване на неговите максимални 11 точки.

**Табл. 4 Стойности на вариантите за критерия клинична ефективност**

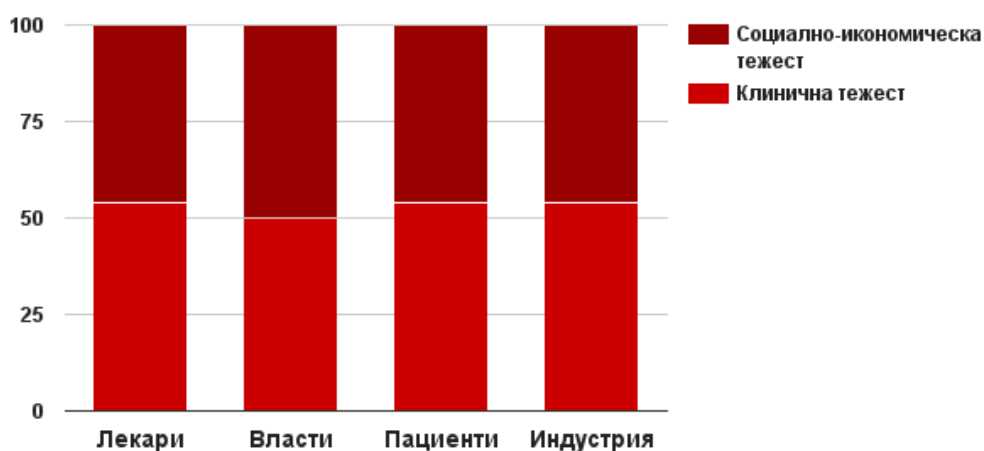
| Вариант                          | Стойност      | Персентили |       |        |
|----------------------------------|---------------|------------|-------|--------|
|                                  |               | 25%        | 50%   | 75%    |
| Значителни клинични предимства   | 84.13 ± 23.39 | 80.00      | 90.00 | 100.00 |
| Относителни клинични предимства  | 43.85 ± 23.76 | 30.00      | 50.00 | 60.00  |
| Незначителни клинични предимства | 14.83 ± 16.00 | 0.00       | 10.00 | 20.00  |

При дефиниране на вариантите за критерия безопасност е взет под внимание използваният формат за кратка характеристика на лекарствените продукти в България, където честотата е водещият признак за класифициране на нежеланите лекарствени реакции. След преобразуване на стойностите на вариантите за безопасност, редките странични ефекти са оценени с 8 точки, нередките с 5 точки, честите с 3 точки, а много честите с 1 точка.

Алтернативата е ключов критерий при оценката на иновативни здравни технологии и в частност лекарствата сираци. Изхождайки от използваните регулаторни дефиниции, терапевтичната алтернатива следва да означава липса на сигнификантна разлика в клиничния ефект на сравняваните терапии. Една иновативна здравна технология ще бъде без налична терапевтична алтернатива, ако достъпните и прилагани до момента конвенционални терапии не постигат клиничния ефект, който тя би генерирала. Именно това определение за дихотомния критерий алтернатива е приложено в модела за оценка и вземане на решение. По подобие на критерия за животоспасяващ характер, критерият за алтернатива отчита наличието или отсъствието на терапевтична алтернатива, съответно липсата на такава ще носи 6 оценъчни точки.

### 3.3. Извеждане на индивидуална тежест в рамките на категорията критерии, описващи заболяването

За определяне на относителна тежест на индивидуалните критерии, описващи заболяването, анкетираните отново трябва да разпределят 100 оценъчни точки измежду двата отделни критерии от тази категория. В резултат на проучването е установен малък превес на критерия за клинична тежест на заболяването –  $53 \pm 14$  точки. (Фиг. 4). След преобразуване, крайната оценка на критерия за клинична ефективност е 17 точки, а за социално-икономическа тежест – 15 точки (Фиг. 5).



Фиг. 4 Индивидуална тежест в рамките на категорията критерии, описващи заболяването, по категория респонденти



Фиг. 5 Индивидуална тежест на категорията критерии, описващи заболяването, в рамките на цялостния модел за оценка



При разработване на критерия за клинична тежест на заболяването са използвани елементи, описващи темпа на прогресиране и прогнозата на заболяването, за да се изведат максимално генерализирани варианти, които да подхождат на различен профил заболявания. Най-висока средна стойност е отчетена за варианта за хронично бързопрогресиращо заболяване. Вариантът е предпочетен пред този за остро заболяване. До известна степен този резултат е повлиян и от дизайна на самото проучване – насочено към редките болести (които са хронични по своята същност) и иновативните лекарствени терапии (които рядко биват индикирани за остри състояния) (Табл. 5).

**Табл. 5 Стойности на вариантите за критерия клинична тежест**

| Вариант                            | Стойност      | Персентили |       |        |
|------------------------------------|---------------|------------|-------|--------|
|                                    |               | 25%        | 50%   | 75%    |
| Остро заболяване                   | 63.15 ± 31.25 | 40.00      | 60.00 | 90.00  |
| Хронично бързопротичащо заболяване | 70.49 ± 27.92 | 50.00      | 80.00 | 100.00 |
| Хронично бавнопротичащо заболяване | 58.60 ± 29.47 | 30.00      | 60.00 | 80.00  |

След преобразуване на стойностите на вариантите за клинична тежест, вариантът хронично бързопрогресиращо заболяване е оценен със 17 точки, а другите два варианта – остри и хронични бавнопрогресиращи заболявания са оценени с по 15 и 14 точки съответно. Следва да се отбележи, че това е критерият с най-голяма индивидуална тежест в изследвания модел за оценка.

Социално-икономическата тежест е един от двата критерии в изследвания модел за оценка, при разработването на чиито варианти е приложено количествено дефиниране. За целта е формирана извадка от редки болести въз основа на равномерно представителство по 3 дихотомни критерия – болестност, наличие на ефективна терапия и физическо и/или умствено увреждане. Първият критерий разделя заболяванията на редки (болестност между 1 и 5 на 10 000) и

ултра редки (болестност под 1 на 10 000), като целта е в извадката да бъдат равномерно представени както сравнително „чести“ редки заболявания, така и ултра редки. Вторият критерий е наличие на ефективни терапии, способни да повлияят хода на заболяването, като тук задачата е да се включат както редки заболявания с налични ефективни терапии, които значително удължават продължителността и подобряват качеството на живот, така и заболявания, за които такива терапевтични способности не са налични. Третият критерий е физическо и/или умствено увреждане, като прилагането му има за цел да бъдат отразени както заболявания, при които пациентите имат необходимост от придружител или болногледач, така и заболявания, при които пациентите запазват функционална самостоятелност.

Самият критерий за социално-икономическа тежест е дефиниран като сбор от преките немедицински формални (разходи за различни социални услуги, разходи за професионален болногледач, разходи за транспорт) и неформални (разходи за придружител/и) разходи, както и непреките разходи под формата на намалена работоспособност и ранно пенсиониране на пациента и неговия основен придружител. Вариантите на критерия са изведени въз основа на данни за България от проведено европейско проучване за социално-икономическата тежест при редките заболявания. Поради малкия обем на извадката – 8 заболявания – средната стойност на общите годишни разходи на пациент не носи съществена информация.

За разлика от това обаче, персентилите отразяват добре разпределението на социално-икономическата тежест на редките болести в България (Табл. 6). 25-ти персентил или точката под която попадат 25% от случаите е малко над 3 хил. лв. Това прави средно около 250 лв месечни разходи, свързани със заболяването, което описва картината на рядко заболяване с ефективна терапия и запазени функционални способности. Медианата за размера на социално-икономическата тежест на редките заболявания е малко над 17 хил. лв. Тук попадат заболявания, водещи до месечни разходи на пациент в размер на

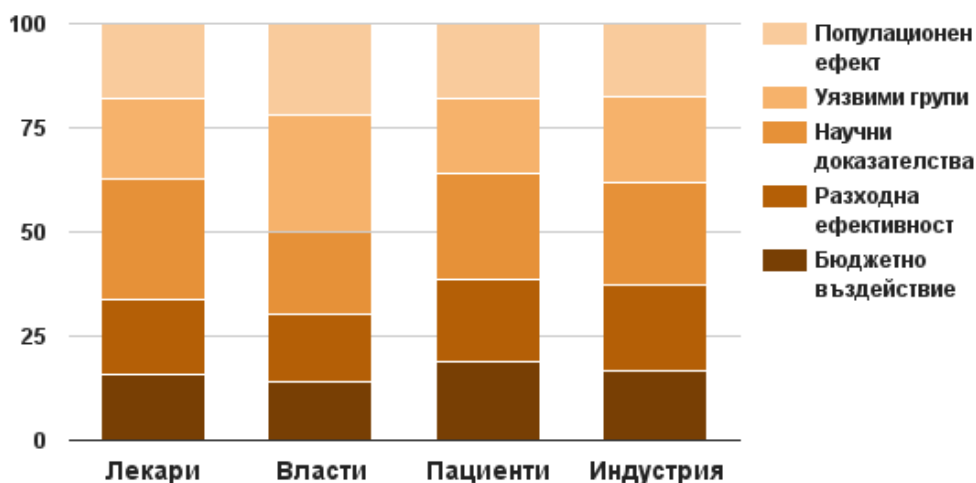
около 1 400 лв. В този случай се наблюдава вече преждевременно изгубена работоспособност и необходимост от конкретни мерки за запазване на здравния статус. Най-тежките случаи попадат след 75-ти персентил (близо 28 хил. лв. или над 2 300 лв месечно), като при тях има потребност от болногледач и мултидисциплинарен екип за медико-социална рехабилитация на пациента. Точките за тези сценарии са разпределени пропорционално – 15 точки за социално-икономическа тежест над 28 хил. лв. годишно, 10 точки за тежест в рамките на 17-28 хил. лв годишно, 5 точки за тежест в рамките на 3-17 хил. лв годишно и 0 точки за тежест под 3 хил. лв годишно.

**Табл. 6 Варианти на критерия социално-икономическа тежест**

| Променливи на социално-икономическата тежест | Средна стойност       | Персентили |        |        |
|--|-----------------------|------------|--------|--------|
|  |                       | 25%        | 50%    | 75%    |
| Среден годишен разход на пациент (в лв)      | 19 993.75 ± 20 372.55 | 3 088      | 17 359 | 27 831 |

#### **3.4. Извеждане на индивидуална тежест в рамките на категорията критерии, описващи общественоздравните аспекти**

За определяне на относителна тежест на индивидуалните критерии, описващи общественоздравните аспекти на реимбурсните решения, анкетираните трябва да разпределят общо 100 оценъчни точки измежду петте отделни критерии от тази категория. Най-висока стойност в рамките на тази група съображения получава критерият за научни доказателства в подкрепа на разглежданата здравна технология –  $25 \pm 10$  точки. Статистически значими разлики при оценката на тежестта се отчетени при критериите за научни доказателства и уязвими групи (Фиг. 6). Преобразуваните крайни оценки на тези 5 критерии са съответно: бюджетно въздействие – 4 точки, разходна ефективност – 5 точки, научни доказателства – 6 точки, уязвими групи – 5 точки, популационен ефект – 4 точки (Фиг. 7).



**Фиг. 6** Индивидуална тежест в рамките на категорията критерии, описващи общественоздравните аспекти, по категория респонденти

Методологията за определяне на варианти и изчисляване на стойности за критерия бюджетно въздействие повтаря тази за социално-икономическата тежест в частта ѝ за подбор на заболявания. Въз основа на публично достъпни данни е измерено бюджетното въздействие на тези заболявания, като то е сведено до разходите за извънболнично лечение, заплащани от НЗОК.



**Фиг. 7** Индивидуална тежест на категорията критерии, описващи общественоздравните аспекти, в рамките на цялостния модел за оценка

Медианата за размера на бюджетно въздействие на единица рядко заболяване е малко над 700 хил. лева годишно. Това е балансиран показател,

защото отразява както случая с един пациент с ултра рядко заболяване и скъпо лекарство сирак, така и случая с по-голям брой лекувани пациенти с вече установена терапия. 25-ти перцентил или точката под която попадат 25% от случаите е малко под 75 хил. лева годишно. Тази стойност корелира много добре със случаите като Дюшен мускулна дистрофия, при които лекарствената терапия е ограничена и като избор, и като възможности за терапевтично повлияване. 75-ти перцентил или точка над която подадат 25% от случаите е близо 4.5 млн. лева годишно. Това представлява вече сериозно бюджетно въздействие, илюстриращо случаите на редки заболявания с относително големи пациентски контингенти и скъпоструващо иновативно лечение (Табл. 7). Точките за остойностяване са разпределени пропорционално – от 4 точки за сумарно бюджетно въздействие, ограничено до 75 хил. лева годишно, до 0 точки в случая, когато въздействието надхвърля 4.4 млн. лева.

**Табл. 7 Варианти на критерия бюджетно въздействие**

| Променливи на бюджетното въздействие    | Средна стойност                | Персентили |         |           |
|---|--------------------------------|------------|---------|-----------|
|   |                                | 25%        | 50%     | 75%       |
| Среден годишен брой лекувани            | 102.75 ± 122.88                | 11         | 53      | 231       |
| Сумарен годишен разход (в лв)           | 3 818 227.75 ±<br>6 893 733.34 | 74 778     | 713 835 | 4 447 167 |
| Среден годишен разход на лекуван (в лв) | 118 892.00 ± 287 004.34        | 3 016.25   | 13 237  | 58 419    |

Очаквано вариантът повече ползи и по-малко разходи за критерия разходна ефективност е най-предпочитан от респондентите в проучването – 82 ± 27 точки. В практиката обаче вземащите решения най-често се сблъскват с избор между повече ползи на цената на повече разходи или по-малко разходи на цената на по-малко ползи. В този контекст, констатираното предпочитание на варианта за повече ползи и повече разходи пред варианта за по-малко ползи и

по-малко разходи точки е повече от логично (Табл. 8). След преобразуване на стойностите на вариантите за разходна ефективност, вариантът за повече ползи и по-малко разходи е оценен с 5 точки, този с повече ползи и повече разходи с 4 точки, а този с по-малко ползи и по-малко разходи с 1 точка.

**Табл. 8 Стойности на вариантите за критерия разходна ефективност**

| Вариант                           | Стойност      | Персенти |        |        |
|-----------------------------------|---------------|----------|--------|--------|
|                                   |               | 25%      | 50%    | 75%    |
| Повече ползи и по-малко разходи   | 81.75 ± 27.12 | 60.00    | 100.00 | 100.00 |
| Повече ползи и повече разходи     | 59.02 ± 27.43 | 40.00    | 60.00  | 80.00  |
| По-малко ползи и по-малко разходи | 18.81 ± 22.22 | 0.00     | 10.00  | 30.00  |

Здравните власти и органите, които взимат решение за заплащане на здравни технологии с публични средства, все повече налагат практиката за оценяване количеството и качеството на приложените научни доказателства в подкрепа на оценяваната технология. Определящ фактор за оценка на доказателствата е дизайнът на научните изследвания, чрез които те са получени. Получените резултати за оценка на тежестта, вариантите и стойностите на критерия научни доказателства следват установената международна практика. Най-висока средна стойност е отчетена за варианта за рандомизирани контролирани клинични проучвания – 81 ± 25 точки (Табл. 9).

**Табл. 9 Стойности на вариантите за критерия научни доказателства**

| Вариант  | Стойност      | Персенти |       |        |
|--|---------------|----------|-------|--------|
|  |               | 25%      | 50%   | 75%    |
| Рандомизирани контролирани клинични проучвания | 81.19 ± 24.51 | 70.00    | 90.00 | 100.00 |
| Нерандомизирани клинични проучвания            | 47.83 ± 28.56 | 20.00    | 50.00 | 70.00  |
| Кохортни и случай-контрола                     | 37.27 ± 26.73 | 10.00    | 40.00 | 60.00  |

|   |               |       |       |       |
|---|---------------|-------|-------|-------|
| проучвания                              |               |       |       |       |
| Срезови и екологични проучвания         | 25.52 ± 22.94 | 0.00  | 20.00 | 40.00 |
| Доклади на случаи и експертни становища | 26.71 ± 24.92 | 10.00 | 20.00 | 40.00 |

Прави впечатление, че макар и с малко, докладите на случаи и експертните становища имат по-висока стойност спрямо срезовите и екологични проучвания – 27 срещу 26 точки. Въпреки че в международната практика за оценка на научни доказателства докладите на случаи и експертните становища имат ограничена стойност, в областта на редките и особено ултра редките болести този вид доказателства имат своето място и значение. След преобразуване на стойностите на вариантите за научни доказателства, рандомизираните контролирани клинични проучвания са оценени с 6 точки, нерандомизираните клинични проучвания с 4 точки, кохортните и случай-контрола проучвания с 3 точки, срезовите и екологични проучвания, както и докладите на случаи и експертни становища с по 2 точки.

В резултат на анкетното проучване за избор на критерии за оценка критерият достъп събира високо ниво на одобрение за включване. В окончателния многокритериен модел този критерий е дефиниран като уязвими групи, запазвайки смисъла на концепцията за достъп до медицински и здравни услуги. Предвид спецификата на рамката за оценка и вземане на решение за заплащане лекарства сираци с публични средства, такива уязвими групи са децата и хората в напреднала възраст. Двете групи представляват уязвими пациентски популации, изискващи медицински и здравни грижи с по-голям интензитет, като същевременно изпитват и по-големи бариери за достъп до здравеопазване. Очаквано, най-висока средна стойност от трите възможни варианта за критерия уязвими популации е отчетена за едновременно приложението на здравната технология при деца и хора в напреднала възраст – 84 ± 23 точки (Табл. 10). След преобразуване на стойностите на вариантите за уязвими групи, едновременното приложение при деца и при хора в напреднала

възраст е оценено с 5 точки, приложението само при деца с 4 точки, а това само при хора в напреднала възраст с 3 точки.

**Табл. 10 Стойности на вариантите за критерия уязвими групи**

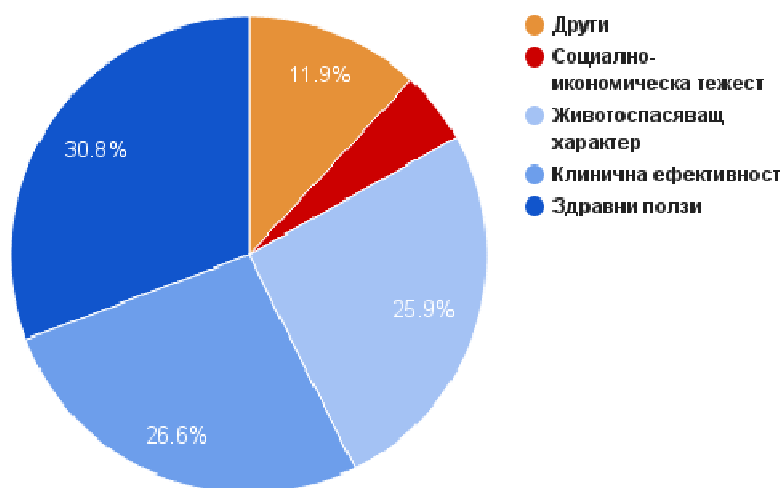
| Вариант   | Стойност      | Персентили |        |        |
|---|---------------|------------|--------|--------|
|   |               | 25%        | 50%    | 75%    |
| Приложение при деца и хора в напреднала възраст | 83.92 ± 23.14 | 70.00      | 100.00 | 100.00 |
| Приложение само при деца                        | 62.52 ± 37.46 | 30.00      | 80.00  | 100.00 |
| Приложение само при хора в напреднала възраст   | 52.03 ± 33.79 | 20.00      | 50.00  | 80.00  |

Различават се две противоположни концепции при формулировката на вариантите за критерия популационен ефект. Първата приема превенцията за най-значим популационен ефект и оценява наличието на превантивен ефект – дали оценяваната здравна технология предотвратява влошаване на здравния статус на популацията. Втората оценява популационния ефект като сумарно социално въздействие или ползи за цялото общество. В проведеното изследване, с оглед избягване на дублиране с критерия за социално-икономическа тежест, критерият е определен като дихотомна променлива, която отчита наличието или отсъствието на превантивен елемент у оценяваната здравна технология. Съответно превантивният ефект от действието на разглежданата здравна технология ще се оценява с 4 точки.

### **3.5. Анализирание на допълнителните съображения при оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства**

Критериите, описващи здравните резултати, са посочени като най-значими при равни други условия в процеса на оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства (Фиг. 8).





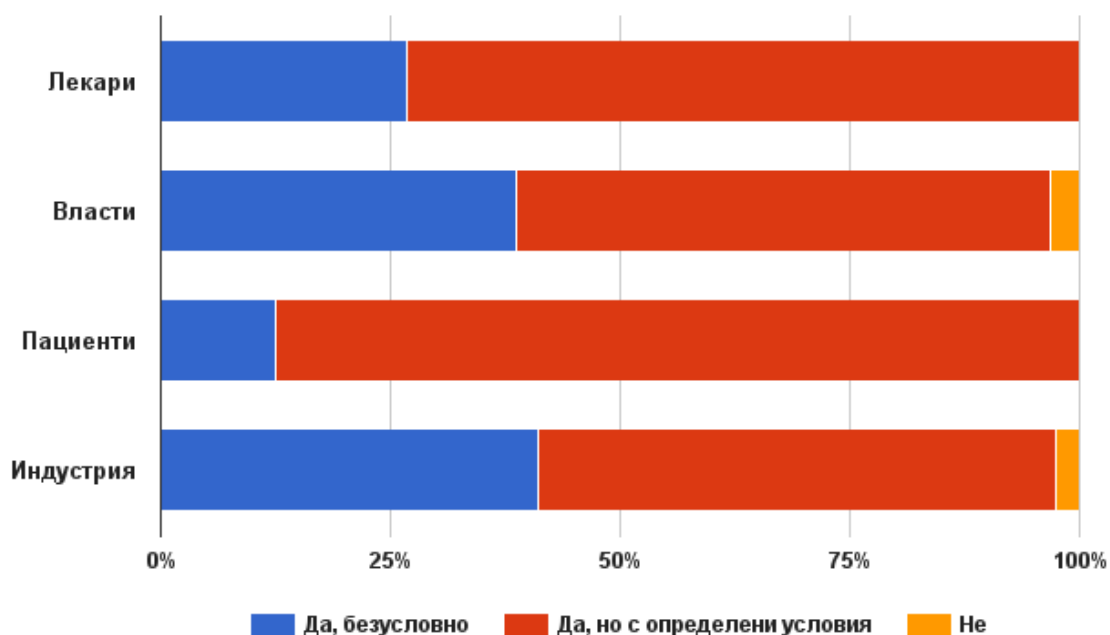
**Фиг. 8 Критерий за оценка и вземане на решение с най-голямо значение при равни други условия**

Това е напълно очаквано и в съгласие с изявените предпочитания за относителна тежест на трите категории критерии в началото на анкетното допитване. Здравните ползи като краен терапевтичен резултат са посочени като най-значим критерий от близо една трета от респондентите. Клиничната ефективност и животоспасяващият характер на здравните технологии са предпочетени от по една четвърт от анкетираните. Сумарно, трите водещи критерии акумулират между 77% и 91% от преференциите на отделните категории респонденти.

Екстраполирането на чуждестранни данни и тяхното използване в процеса на оценяване и вземане на решение за заплащане лекарства сираци с публични средства е централен въпрос предвид невъзможността за събиране на голям обем научни доказателства за редките заболявания и цялостната фрагментираност на експертните познания в тази област. Над две трети от всички анкетирани приемат екстраполацията на данни от други страни, но при наличие на ясно определени условия и правила (Фиг. 9).

Две трети от анкетираните се обявяват против прилагането на бюджетни ограничения при заплащане на лекарства сираци с публични средства. Прави впечатление, че дори самите представители на здравните власти не подкрепят

този подход при управление на публичните средства за здравеопазване. Медицинските специалисти са единствената категория анкетирани, заемащи „относително“ неутрална позиция – 56% „за“ срещу 44% „против“.



**Фиг. 9 Приемане на екстраполиране на чуждестранни данни по категория респонденти**

#### **4. Създаване и тестване на модел за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства**

Общо 13 участници (3 медицински специалисти, 4 представители на здравните власти, 3 пациентски представители, 3 представители на фармацевтичната индустрия) с един модератор и един протоколчик участваха в самата фокус група. Груповата дискусия продължи 115 минути.

Всички единодушно се съгласиха с изведените тежести за трите категории критерии за оценка, както и с индивидуалните тежести на отделните критерии във всяка категория. Концепцията за многокритериен анализ за вземане на решение при оценка на здравни технологии бе положително възприета:

*„В нашата институция се опитваме отскоро да прилагаме модел, базиран на многокритериен анализ. Смяя да твърдя, че това много ни*

*улеснява – дава ни възможност за асоциативно мислене и задълбочен анализ.”* (Представител на здравни власти 1)

*„Осигуряването на иновативни здравни технологии по правило не е включено в основните нормативни уредби и здравноосигурителни пакети. Затова този въпрос изисква вземане на много ad hoc решения.”* (Представител на фармацевтичната индустрия 1)

Обсъждането на различните критерии за оценка, тяхната тежест, варианти и стойности разкри по-съществените различия между отделните групи участници. Първият по-дискусионен момент бе критерият за алтернатива и по-конкретно неговата интерпретация в контекста на редките болести и липсата на етиологично лечение за огромната част от тях. Тук пациентите бяха категорични, че при липса на терапевтично еквивалентна алтернатива, достъпът до оценяваната здравна технология следва да бъде осигурен по подразбиране и без ограничения:

*„Всеки има право на достоен живот. Единственото ми дете има диагноза ХХХ. Честотата на това заболяване е 1 на 150 000 живи раждания. Но за моето семейство честотата е 1 на 1. Вие мислите ли, че имаме алтернатива?!”* (Представител на пациентски организации 2)

*„Като терапия за моето заболяване, ХХХ, в световен мащаб се прилага едно единствено лекарство сирак, ХХХ. В България този медикамент дори не е регистриран, а пациентите с моето заболяване, които изпаднат в тежък пристъп, много трудно оцеляват след това. Не мисля, че в такъв случай изобщо е допустимо да се оценява такъв медикамент.”* (Представител на пациентски организации 3)

Останалите участници проявиха разбиране по този въпрос, но допълниха, че решенията за заплащане с публични средства са комплексни, не трябва да бъдат плод на емоции, а на внимателен и задълбочен анализ на множество фактори:

*„Да, аз съм наясно, че в другите страни само факторът рядкост е достатъчен за достъп и реимбурсиране. Но също така ние трябва да отчитаме нашите обективни възможности. Солидарността на здравната система не предполага различен подход към страданията в зависимост от честотата им.“* (Представител на здравни власти 2)

*„Трябва да се има предвид, че здравният бюджет е винаги ограничен и ресурсите само могат да бъдат пренасочвани, а не генерирани от нищото. Пренасочването на ресурс към определено заболяване и неговите пациенти неминуемо лишава други пациенти с друго заболяване от необходими средства и произтичащите от тях медицински услуги.“* (Представител на здравни власти 1)

Подобен дебат имаше и относно критерия за животоспасяващ характер, където в крайна сметка участниците се съгласиха, че на това условие отговарят само здравните технологии с приложение при спешни и неотложни случаи. Останалите критерии, описващи характеристиките на резултатите от оценяваната здравна технология, бяха до голяма степен консенсусно приети (Фиг. 10).

По отношение на двата критерия, описващи характеристиките на заболяването, за което е предназначена здравната технология, отзивите бяха изцяло положителни (Фиг. 11):

*„Разбира се, че е важно да се отчита социално-икономическата тежест. Аз съм пенсионерка, но години наред съм си плащала чинно данъци и осигуровки. Сега, когато преди 4 години ми откриха болестта, изведнъж се оказва, че ме няма в клинични пътеки и реимбурсни списъци. Къде е солидарността на системата към мен? Ами ако нямах деца, които да се грижат за мен?“* (Представител на пациентски организации 1)

Последната категория критерии, описващи общественоздравните аспекти на оценката на здравни технологии и вземането на решение за заплащане с публични средства, бе най-конфликтната част от проведената дискусия (Фиг. 12).

|  |                                | Критерий | Вариант  | Стойност |
|--|--------------------------------|----------|--|----------|
| <b>Характеристики на здравните резултати</b> | <b>Здравни ползи</b>           |          | Пълно излекуване   | 10       |
|  |                                |          | Удължаване продължителността и подобрене качеството на живот | 10       |
|  |                                |          | Удължаване продължителността на живот                        | 6        |
|  |                                |          | Подобрение качеството на живот                               | 7        |
|  | <b>Клинична ефективност</b>    |          | Значителни клинични предимства                               | 9        |
|  |                                |          | Относителни клинични предимства                              | 5        |
|  |                                |          | Незначителни клинични предимства                             | 2        |
|  | <b>Животоспасаващ характер</b> |          | Наличие на животоспасаващ характер                           | 11       |
|  |                                |          | Отсъствие на животоспасаващ характер                         | 0        |
|  | <b>Безопасност</b>             |          | Редки странични ефекти                                       | 8        |
|  |                                |          | Нередки странични ефекти                                     | 5        |
|  |                                |          | Чести странични ефекти                                       | 3        |
|  |                                |          | Много чести странични ефекти                                 | 1        |
|  | <b>Алтернатива</b>             |          | Отсъствие на алтернатива                                     | 6        |
|  |                                |          | Наличие на алтернатива                                       | 0        |

Фиг. 10 Окончателни варианти и стойности на категорията критерии, описващи здравните резултати

|                                       | Критерий                   | Вариант   | Стойност |
|---------------------------------------|----------------------------|---|----------|
| <b>Характеристики на заболяването</b> | <b>Клинична тежест</b>     | Остро заболяване  | 15       |
|                                       |                            | Хронично бързопротичащо заболяване                      | 17       |
|                                       |                            | Хронично бавнопротичащо заболяване                      | 14       |
|                                       | <b>Социално-ик. тежест</b> | Социално-икономическа тежест под 3 хил. лв              | 0        |
|                                       |                            | Социално-икономическа тежест в рамките на 3-17 хил. лв  | 5        |
|                                       |                            | Социално-икономическа тежест в рамките на 17-28 хил. лв | 10       |
|                                       |                            | Социално-икономическа тежест над 28 хил. лв.            | 15       |

Фиг. 11 Окончателни варианти и стойности на категорията критерии, описващи заболяването

|                           | Критерий             | Вариант  | Стойност |
|---------------------------|----------------------|--|----------|
| Общественоздравни аспекти | Бюджетно въздействие | Бюджетно въздействие над 4 400 хил. лв.              | 0        |
|                           |                      | Бюджетно въздействие в рамките на 700-4 400 хил. лв. | 1        |
|                           |                      | Бюджетно въздействие в рамките на 75-700 хил. лв.    | 2        |
|                           |                      | Бюджетно въздействие под 75 хил. лв.                 | 5        |
|                           | Разходна ефективност | Повече ползи и по-малко разходи                      | 6        |
|                           |                      | Повече ползи и повече разходи                        | 4        |
|                           |                      | По-малко ползи и по-малко разходи                    | 1        |
|                           | Научни доказателства | Рандомизирани контролирани клинични проучвания       | 8        |
|                           |                      | Нерандомизирани клинични проучвания                  | 4        |
|                           |                      | Кохортни и случай-контрола проучвания                | 3        |
|                           |                      | Срезови и екологични проучвания                      | 2        |
|                           |                      | Доклади на случаи и експертни становища              | 2        |
|                           | Уязвими групи        | Приложение при деца и хора в напреднала възраст      | 5        |
|                           |                      | Приложение само при деца                             | 4        |
|                           |                      | Приложение само при хора в напреднала възраст        | 3        |

Фиг. 12 Окончателни варианти и стойности на категорията критерии, общественоздравните аспекти

Критерият за сила на научните доказателства бе оценен от всички участници като важен за отчитане, но интерпретациите при оценката на научните доказателства се различаваха. Мнозинството в лицето на лекари, пациенти и здравни власти се обедини около позицията, че е необходимо генериране на доказателства от реалната практика тук – в България, в рамките на местната здравна системата и популация:

*„Липсата на епидемиологични и клинични доказателства за България не предполага автоматичното използване на такива от други държави. Тези данни трябва да бъдат подбрани много внимателно. Трябва да се вземат предвид специфичните особености на нашия генофонд. Това е част от моята професионална отговорност пред пациентите ми.“* (Медицински специалист 3)

*„Екстраполирането на клиничните данни е възможно при гарантиране на факта, че терапевтичното поведение у нас е идентично с това в държавата, където е проведено проучването. Неуместно е свободно да се екстраполират епидемиологични и фармакоикономически данни, без доказателства за сходността на популациите и специфичните икономически условия.“* (Представител на здравни власти 4)

*„Разбирам съображенията на лекари и здравни власти, че реално те носят отговорност за здравето на своите пациенти и ефективността на здравната система. Затова и искат силни доказателства. Но трябва да има начин, който да позволява едновременно пациентите да се лекуват и нови доказателства да бъдат генерирани. В противен случай, влизаме в един порочен кръг“.* (Представител на пациентски организации 1)

Икономически насочените критерии и тяхната роля при оценка и вземане на решение бяха другият по-дискусионен момент. Лекари, пациенти и индустрия се обединиха около позицията, че лимитите и ограниченията в достъпа до иновативни терапии не само, че имат отрицателен ефект върху здравето болните от редки болести, но й рефлектират върху цялостния образ и репутация



на здравната система. Пациентите дори приравниха тези ограничения на дискриминация. Някои от участниците определиха предстоящите за обозначение в България експертни центрове за редки болести като инструменти за по-добър контрол върху лечението и респективно разходите за терапия:

*„Ограничаването на достъпа до лечение може да упражни дискриминационен ефект. Лимитите за финансиране на лечението на пациенти с редки заболявания водят именно до дискриминация на тези пациенти в сравнение с останалата популация.”* (Представител на пациентски организации 3)

*„Принципно не трябва да има разходни лимити при лечение. Има достатъчно други бюджетни пера, които при по-ефективно управление на средствата ще създадат нужните икономии, които да се пренасочат. Това е трудоемък процес, който обаче може да бъде много ефективен, ако се менажира правилно.”* (Представител на фармацевтичната индустрия 3)

*„Наложително е да се предвидят повече средства за нови диагностични технологии и иновативни терапии, обучение на персонал, организиране на специализирани центрове за медицински услуги. Живеем в Европа все пак.”* (Медицински специалист 1)

*„Аз не отричам икономическата обосновка на тези ограничения, но те трябва отчитат някои елементарни медицински факти. Подобни лимити задължително трябва да са съгласувани с ефекта от лечението върху пациента, а не да бъдат единствено и само финансова самоцел. Аз лично не приемам лимитите за нормални, но апелирам за строг контрол в разходването на средствата.”* (Медицински специалист 2)

Четиримата представители на здравните власти, участващи в дискусиата, приеха медицинските и етични съображения по този въпрос, но защитиха тезата, че ресурсите са ограничени и с тях трябва да бъдат покривани нарастващ брой здравни потребности. В такова положение, те се опитват да проявят максимално разбиране към всяка засегната група:

*„В условията на ресурсна ограниченост винаги трябва да има разумни граници на използването на публични финанси. Изискванията, които здравната система залага, нямат за цел да ощетяват пациентите. Напротив, те дават възможност системата да изпълнява своята мисия и да помага максимално на всички болни.“* (Представител на здравни власти 3)

*„При боравене с финансов ресурс, следва да се има предвид почти аксиоматичното правило, че последният винаги е ограничен. С други думи, потребностите на всеки етап надвишават възможностите. Затова безусловно е необходима е регулаторна система, която да адресира този проблем.“* (Представител на здравни власти 1)

При обсъждане на икономическите критерии, един от пациентските представители изказа предложение за премахване на възможността за пълно заплащане от страна на здравноосигурителните фондове и въвеждане на задължително, макар и минимално, доплащане от страна на пациента. Такава мярка, според участника, би имала преди всичко дисциплиниращ ефект върху пациентите и нивото на техния комплайънс. По отношение на останалите критерии от групата, представител на здравните власти предложи корекции при формулировката на вариантите за критерия уязвими групи, които бяха приети от другите участници и отразени в крайния модел. Пак след предложение на представители на здравните власти и медицинските специалисти, критерият за популационен ефект бе премахнато от крайния модел за оценка. В този си вид, критерият не е релевантен за приложение при лекарствени терапии като цяло. Показателят би имал смисъл в случай на сериозен пробив на генната терапия, нещо което се очаква в близкото десетилетие. Към момента обаче, българската здравна система, пациентите с редки болести и техните лекуващи лекари са изправени пред предизвикателства от съвсем друг характер. Тежестта на този критерий бе консенсусно прехвърлена върху останалите критерии от групата на обществено здравните аспекти (Фиг. 12).

Последният етап от дискусиата постигна консенсус относно необходимия брой точки, които разглеждана за оценка здравна технология трябва да постигне, за да бъде одобрена за реимбурсиране с публични средства. За тази цел, методът на експертно прогнозиране бе отново приложен. Участниците имаха пред себе си вече изградената рамка за оценка с нейните критерии, варианти и стойности. Допълнително те бяха запознати с два хипотетични лекарствени продукта сираци (Табл. 11). Участниците във фокус групата трябва да направят оценка за тях, прилагайки изследваната многокритерийна рамка. Оценяването по съответните критерии става въз основа на консенсус в групата, като спорните моменти служат за определяне на песимистичен (получен най-малък брой точки за оценка) и оптимистичен (получен най-голям брой точки за оценка) сценарии. Реалистичният сценарий от своя страна съвпада с консенсусната оценка като най-вероятен изход за оценка и вземане на решение.

**Табл. 11 Профили на лекарства сираци за експертно прогнозиране на оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства**

| Характеристика на заболяването                   | Лекарство сирак А  | Лекарство сирак Б   |
|--|--|---|
| <b>Болестност</b>                                | Под 1 на 10 000 души<br>(ултра рядка болест)   | Между 1 и 5 на 10 000<br>(рядка болест)   |
| <b>Начало на заболяването</b>                    | Начало при деца  | Начало при деца и възрастни   |
| <b>Запазване на функционална самостоятелност</b> | Необходимост от постоянен придружител/болногледач<br>(тежки физически и/или умствени увреждания) | Относителна функционална самостоятелност<br>(ограничени физически увреждания, отсъствие на умствени увреждания) |

Прогнозираните реалистичен, оптимистичен и песимистичен сценарии за оценка на двата медикамента разкриха интересна ситуация. Разликите между двата продукта при оптимистичния и песимистичния сценарии бяха

незначителни в полза на лекарство Б – 91 срещу 85 точки и 52 срещу 44 точки съответно. Голямото различие се получи при реалистичните (най-вероятни) сценарии, където лекарство Б значително превъзхождаше лекарство А – 70 срещу 57 точки. За разлика от прогностичните сценарии спрямо действащата нормативна рамка, реалистичният сценарий тук попадна обаче много по-централно спрямо абсолютните максимум и минимум за оценка. С други думи, оценяваните здравни технологии за редки болести вече не са автоматично обречени на лош резултат и съответно ниски шансове за реимбурсация.

При обсъждане на прага за положителна оценка и решение за реимбурсация бяха направени широк кръг предложения в рамките между 50 и 70 точки. В края на дискусиата, участниците се съгласиха здравна технология, получила над 70 точки, да подлежи на реимбурсиране с публични средства, като безспорно доказала своята стойност за здравната система и засегнатите пациенти. За здравна технология, получила между 50 и 70 точки, участниците се обединиха около идеята за т.нар. „условно“ реимбурсиране. Пациентите да получават достъп и да се лекуват ефективно за определен период от време, през който здравните власти, медицинските специалисти и фармацевтичната индустрия да събират доказателства от реалната практика. След изтичането на този период и в светлината на новополучените данни, здравната технология да подлежи на преоценка и окончателно решение.

Що се отнася за здравните технологии, получили под 50 точки, тук участниците застанаха зад мнението, че това не трябва да означава автоматичен отказ. В конкретния случай, фармацевтичната индустрия следва да направи отстъпки като осигури лечение на индивидуални пациенти, при които отхвърлената терапия има ефект. По този начин отново се отговаря на незадоволени здравни потребности, а в дългосрочен, стратегически план, производителят има интерес да установи таргетна група пациенти, при които терапията е ефективна и би представлявала стойност за здравната система и обществото.

## ОБЩИ ИЗВОДИ

1. В резултат на литературния обзор е констатирана непрекъсната динамика в процеса на оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства както в България, така и в международен план. Това развитие обаче невинаги идва в резултат на съгласуваност, яснота и прозрачност между различните заинтересовани страни.

2. Проучването за избор на критерии за оценка и вземане на решение позволи определянето на три основни категории критерии – критерии, описващи здравните резултати, критерии, описващи характеристиките на заболяването, и критерии, описващи общественоздравните аспекти. Заинтересованите страни у нас отдават най-голямо значение на изпълнението на критериите за здравни резултати.

3. В рамките на категорията критерии, описващи здравните резултати, е установена висока значимост на критериите здравни ползи, клинична ефективност и животоспасяващ характер. Тези показатели би следвало да бъдат водещи при оценката на лекарствата сираци в България и определящи при вземане на решение за заплащане.

4. Изведената висока индивидуална тежест на двата критерия, описващи характеристиките на заболяването – клинична и социално-икономическа тежест – показва ясно, че процесът на оценка и решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства би трябвало да бъде поставен в контекста на медицинските специфики на редките заболявания.

5. В рамките на категорията критерии, описващи общественоздравните аспекти на оценката на здравни технологии, е дефинирана значителна тежест на критерия за научни доказателства. Този критерий би следвало да служи за цялостна аргументация на процеса на оценка на лекарствата сираци.

6. Екстраполацията на епидемиологични, клинични и икономически данни от други страни в рамките на оценката на лекарства сираци е допустима предвид ограничените данни за местната популация у нас. Това обаче следва да се извършва само при наличие на ясно определени условия и правила.

7. Установено е несъгласие сред всички заинтересовани страни оценката и вземането на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства да бъдат подчинени на бюджетни ограничения.

8. Тестването на създадения модел показва, че инструментът се възприема добре от заинтересованите страни и би могъл да се приложи директно при оценка на лекарства сираци.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С настоящото проучване се доказва хипотезата, че многоритерийният анализ за вземане на решение е мощен инструмент с висока добавена стойност за регулиране на постмаркетинговия достъп до лекарствата сираци. Бенефициент от практическото приложение на тази концепция се явява всяка една от заинтересованите страни:

- медицински специалисти – улесняване извършването на навременна диагностика, лечение, рехабилитация и проследяване на пациенти с редки болести, както и повишаване експертния опит и познания на лекуващите лекари;
- пациенти с редки заболявания – повишаване качеството и продължителността на живот чрез подобряване на достъпа до иновативни терапии за редки болести;
- здравни власти – едновременно гарантиране на оптимален достъп до иновативни здравни технологии за редки заболявания и отчитане на обективните възможности на здравната система и нейните отговорности чрез прилагане на ценообразуване и реимбурсиране, основани на добавена стойност;
- фармацевтична индустрия – повишаване ефикасността на постмаркетинг дейностите по отношение на лекарствата сираци и редките заболявания.

Предложеният от автора на настоящия дисертационен труд модел за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци в България, основан на многокритериен анализ, би оптимизирал практическото имплементиране на *Наредба № 9 от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии*. Моделът би могъл да бъде директно приложен при оценяване на докладите за оценка на здравни технологии за редки болести, предлагайки ясна и прозрачна методологична рамка за вземане на решение за включване в ПЛС и заплащане с

публични средства. Нещо повече, създаденият модел лесно би могъл да бъде адаптиран и за други здравни технологии, извън лекарствата сираци.



## **ПРЕПОРЪКИ И ПРИНОСИ**

### **1. Препоръки**

#### **1.1. към Министерство на здравеопазването, Национален център по опазване на общественото здраве и анализи, Национална здравноосигурителна каса и Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти**

Да се приложи на практика предложения многокритериен модел за оценка на лекарства сираци при дейността на Комисията по оценка на здравни технологии и експертните групи към нея, в частност при оценяване на изготвените доклади за оценка на здравни технологии за редки болести и приемане на препоръка за включването им в ПЛС. Създаденият модел и методологичната рамка към него биха могли да послужат за разработване на процедури и правила за контрол и публичност при генериране, оценяване и използване на научните данни от прилагането и употребата на иновативни здравни технологии в българска популация.

#### **1.2. към Национален алианс на хора с редки болести и организациите на пациенти с редки болести**

Да сътрудничат с Комисията по оценка на здравни технологии и експертните групи към нея по въпросите на лекарствата сираци. Да обучават и насърчават пациентите с редки болести активно да участват при генериране, оценяване и използване на научните данни от прилагането и употребата на лекарства сираци в българска популация.

#### **1.3. към медицинските научни дружества и лечебни заведения**

Да подпомагат здравните власти при генериране, оценяване и използване на научните данни от прилагането и употребата на лекарства сираци в българска популация. Да провеждат научни изследвания в областта на редките

заболявания и лекарствата сираци и активно да публикуват тези данни. Да съдействат за повишаване професионалната подготовка на медицинските специалисти по въпросите на редките болести.

**1.4. към фармацевтичната индустрия и Асоциацията на научноизследователските фармацевтични производители в България**

Да стимулират научните изследвания за генериране на данни от прилагането и употребата на лекарства сираци в българска популация.

**1.5. към медиите и гражданското общество**

Да изискват от здравните власти обективност и прозрачност при оценката на здравни технологии и вземането на решения за заплащане с публични средства.

## **2. Приноси**

2.1. Моделирани са прогностични сценарии за оценка и вземане на решение за заплащане с публични средства на лекарства сираци в България.

2.2. За първи път в България е проведено проучване за установяване на предпочитанията и нагласите сред всички заинтересовани страни за набор от критерии за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства.

2.3. За първи път в България е проведено проучване за установяване на предпочитанията и нагласите сред всички заинтересовани страни за относителна тежест и стойности на критериите за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства.

2.4. Създаден и тестван е модел за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства, основан на многокритериен анализ.

2.5. Представени са конкретни препоръки към различни институции и заинтересованите страни, които биха допринесли за оптимизиране на достъпа до лекарства сираци в България.

## ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

### 1. Публикации

1. Iskrov G, Raycheva R, Stefanov R. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013;55(3-4):80-86.
2. Iskrov G, Stefanov R. 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.
3. Iskrov G, Stefanov R. Prospects of risk-sharing agreements for innovative therapies in a context of deficit spending in Bulgaria. *Front Public Health*. 2015; 3: 64.

### 2. Научни съобщения

1. Искров Г, Стефанов Р. Критерии за вземане на решение при оценка на лекарства сираци – предварителни резултати от смесено проучване за селектиране на критерии. *Редки болести и лекарства сираци*. 2015; 6(Suppl 1):16.
2. Искров Г, Стефанов Р. Критерии за вземане на решение при оценка на лекарства сираци – предварителни резултати от смесено проучване за извеждане на относителна тежест и стойности на критерии. *Редки болести и лекарства сираци*. 2015; 6(Suppl 1):17.