

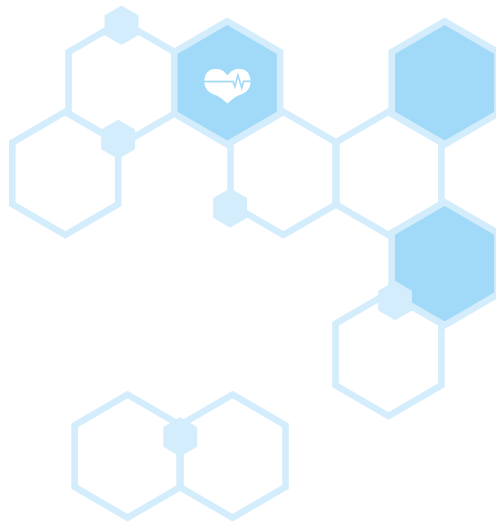
Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego

Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce



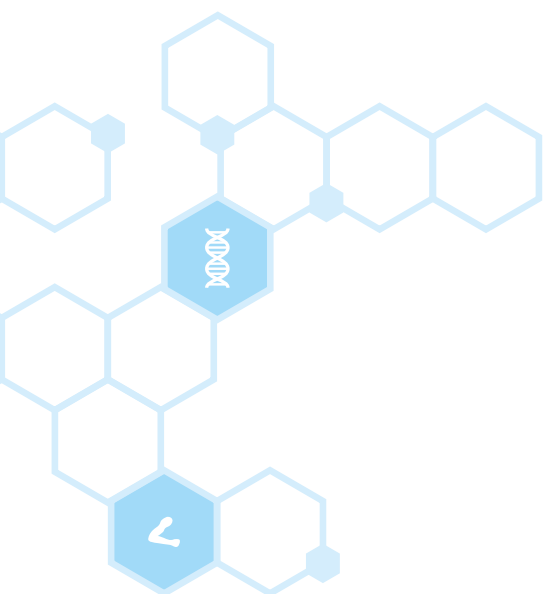
Health Economics Consulting
PEX PharmaSequence

Warszawa 2018



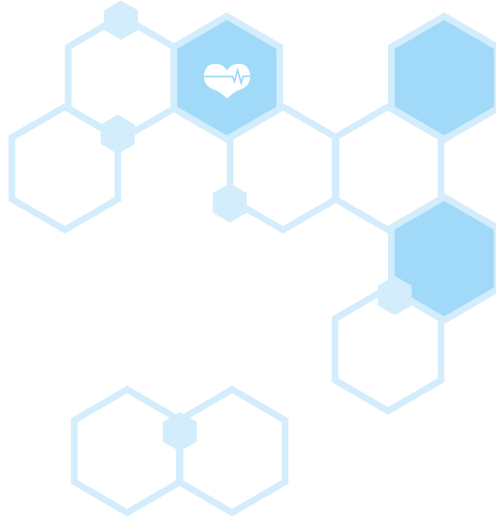
Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego

Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce



Health Economics Consulting
PEX PharmaSequence

Warszawa 2018



Spis treści

| | |
|---|----|
| 1. Wstęp | 7 |
| 2. Leczenie chorych z chorobą Fabry'ego | 9 |
| 2.1. Choroba Fabry'ego | 9 |
| 2.2. Standardy leczenia | 11 |
| 2.3. Dostęp chorych na chorobę Fabry'ego do leczenia w Europie | 12 |
| 3. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce i krajach Europy Wschodniej – wnioski z badania jakościowego | 15 |
| 3.1. Metodyka badań PEX PharmaSequence 2018 | 15 |
| 3.2. Sytuacja chorych w Polsce | 15 |
| 3.2.1. Profil respondentów | 15 |
| 3.2.2. Życie z chorobą Fabry'ego | 15 |
| 3.2.3. Proces diagnostyczny | 28 |
| 3.2.4. Leczenie choroby Fabry'ego | 30 |
| 3.2.5. Postawy wobec Enzymatycznej Terapii Zastępczej (ETZ) | 33 |
| 3.2.6. Przyszłość pacjentów z chorobą Fabry'ego | 37 |
| 3.3. Sytuacja chorych w wybranych krajach Europy Wschodniej | 39 |
| 3.3.1. Profil respondentów | 39 |
| 3.3.2. System opieki nad pacjentami | 39 |
| 3.3.3. Życie z chorobą Fabry'ego | 42 |
| 3.3.4. Percepcja Enzymatycznej Terapii Zastępczej (ETZ) | 45 |
| 3.4. Wnioski z badania | 47 |
| 4. Rejestracja leków stosowanych w chorobach rzadkich | 51 |
| 5. Wyzwania polityki zdrowotnej związane z oceną i finansowaniem leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich | 55 |
| 5.1. Problematyka oceny farmakoeconomicznej z wykorzystaniem miary QALY | 55 |
| 5.2. Rzeczywiste oczekiwania społeczeństwa | 57 |
| 5.3. Nowe metody oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich | 57 |
| 5.4. Zalecenia Komisji Europejskiej | 60 |
| 6. Rezolucja Parlamentu Europejskiego w sprawie poprawy dostępu do leków | 63 |
| 7. Algorytm oceny wartości leku stosowanego w chorobie rzadkiej | 65 |
| 8. Perspektywy wdrożenia Narodowego Programu Leczenia Chorób Rzadkich | 67 |
| 9. Wnioski | 71 |
| 10. Załączniki | 73 |
| 11. Spis rysunków | 75 |
| 12. Bibliografia | 77 |

Autorzy

Lek. Rafał Zyśk

Lek. Stanisław Nowak

Data ukończenia opracowania

30 maja 2018 r.

Publikacja objęta jest prawem autorskim. Wszelkie prawa zastrzeżone.
Kopiowanie i rozpowszechnianie dozwolone wyłącznie za zgodą autorów.

Projekt przygotowany przy wsparciu firmy Shire Polska Sp. z o.o.

Numer projektu: C-ANPROM/PL//0102

Data opracowania: czerwiec 2018

1. Wstęp

Pojęcie choroby rzadkiej jest definiowane w różny sposób w zależności od regionu świata, jednak wspólnym mianownikiem pozostaje zawsze niska chorobowość. W zależności od lokalnych regulacji, ustalone dla choroby rzadkiej granice chorobowości przyjmują wartości od $<1/2\ 000$ (Unii Europejskiej) do $<1/150\ 000$ (Kanada Ontario).¹ Chorobami rzadkimi są najczęściej choroby przewlekłe, ciężkie, postępujące, zagrażające życiu lub upośledzające.² Większość z nich (65% – 75%) ma swój początek w dzieciństwie a 80% posiada podłoże genetyczne.^{3,4} Często stosowane jest również pojęcie choroby ultraradkiej, która cechuje się chorobowością niższą niż $1/50\ 000$ osób.⁵ Konsekwencje urodzenia się z taką chorobą dla osoby chorej i jej rodziny to znaczące problemy związane z odpowiednią diagnostyką i dostępem do terapii (o ile taka w ogóle istnieje). Przykładem choroby ultraradkiej jest choroba Fabry’ego, którą w Polsce zdiagnozowano u około 73 osób. Na tej niewielkiej grupie chorych jak w soczewce skupiają się wszystkie problemy dotyczące większość osób cierpiących na choroby ultraradkie. Największe z nich odnoszą się do bardzo późnego rozpoznawania tej choroby w Polsce oraz braku systemowego dostępu do innowacyjnych leków (agalzydaza alfa i agalzydaza beta), zarejestrowanych w ostatnich latach w Unii Europejskiej. Terapia opiera się na dożylniej suplementacji enzymatycznej i aktualnie nie jest dostępna w polskich szpitalach. Udostępnienie chorym jednego z tych leków było przedmiotem postępowania w resorcie zdrowia jednak w kwietniu 2014 roku Minister Zdrowia wydał decyzję odmowną w kwestii jego finansowania w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry’ego”.⁶

W dzisiejszej dobie finansowanie leczenia chorób rzadkich jest postrzegane jako narastający problem, dotyczący większości krajów rozwiniętych. Dlatego w obliczu znaczącego wzrostu liczby rejestracji nowych leków z tej grupy oraz w związku z ich specyfiką, niektóre państwa wprowadziły specjalne zasady ich oceny. Nowelizację przepisów regulujących zasady refundacji leków, stosowanych w chorobach ultraradkich planowano również w Polsce. Opublikowany w 2016 roku projekt nowelizacji ustawy o refundacji wzbudził nadzieje osób chorujących na choroby ultraradkie na poprawę ich sytuacji, jednak do chwili obecnej nie wszedł w życie. Projekt przewidywał m.in. wprowadzenie pojęcia „wskazanie ultraradkie”, które miało się odnosić do stanu klinicznego, występującego nie częściej niż u jednej osoby na 50 000.⁷ Pierwsze leki, dedykowane takim wskazaniom zgodnie z projektem miały być wyłączone spod oceny farmakoekonomicznej, przeprowadzanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Również wprowadzony 23 lipca 2017 roku tzw. „ratunkowy dostęp do technologii lekowych” nie rozwiązał problemu pacjentów z chorobą Fabry’ego, gdyż zgodnie z art. 47f ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, rozwiązanie to nie może być wykorzystane do finansowania leku, względem którego minister właściwy do spraw zdrowia wydał wcześniejszą decyzję odmowną. Zgodnie z art. 47d ww. ustawy, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać (na wniosek szpitala) zgodę na sfinansowanie leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej

potrzeby zastosowania leku, który nie jest refundowany w danym wskazaniu, a zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania refundowane opcje terapeutyczne. Jednak nawet w przypadku technologii lekowych, dla których decyzja odmowna nie została nigdy wydana, problemem staje się ustanowiony w ustawie limit kwartalnego kosztu leczenia (około 11 000 zł).

W przypadku jego przekroczenia, ustawa obliguje AOTMiT do poddania restrykcyjnej ocenie farmakoekonomicznej także leków stosowanych w chorobach ultrazadkich. W konsekwencji uzyskują one najczęściej negatywną opinię tej Agencji. Dodatkowy problem stanowi trudność przeprowadzenia standardowych badań randomizowanych, oceniających skuteczność leków w leczeniu chorób rzadkich. Intensywna debata na temat stosowania i interpretacji oceny farmakoekonomicznej wobec leków z tej grupy toczy się od wielu lat. Przegląd rozwiązań, przyjętych w krajach rozwiniętych, wskazuje jednoznacznie na rosnącą tendencję do rozwoju metod opartych o algorytm kompleksowej oceny wartości dodanej nowego leku, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej. Jednocześnie obserwuje się odchodzenie od jednego, sztywnego progu efektywności kosztowej dla wszystkich leków, niezależnie od choroby, którą mają leczyć i stopnia jej zaawansowania.^{8,9,10,11}

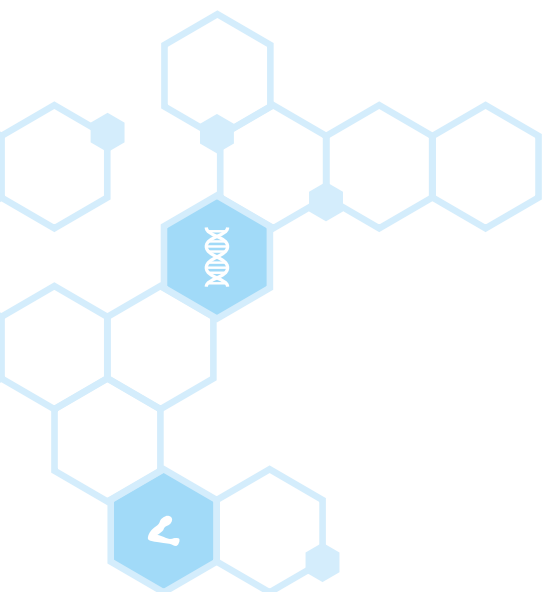
Oddajemy w Państwa ręce raport, którego celem jest ocena barier w dostępie do leczenia chorych na chorobę Fabry'ego w świetle aktualnych rekomendacji klinicznych oraz standardu leczenia finansowanego w innych krajach Unii Europejskiej. Aby wierniej oddać szerokie spektrum problemów, z którymi zderzają się na co dzień Ci chorzy, w raporcie zaprezentowano wyniki badania przeprowadzonego w 2018 r., którego celem było porównanie jakości życia chorych w Polsce i wybranych krajach Europy Wschodniej. Badanie bazuje na indywidualnych wywiadach pogłębionych przeprowadzonych zarówno wśród chorych jak i ekspertów klinicznych specjalizujących się w diagnostyce i leczeniu choroby Fabry'ego.

Autorzy raportu przeprowadzili również analizę różnic w dostępności do nowoczesnego leczenia w wybranych krajach Unii Europejskiej oraz scharakteryzowali najnowsze rozwiązania wykorzystywane w ocenie wartości leków stosowanych w chorobach rzadkich, rekomendowane przez instytucje unijne oraz zespoły eksperckie. Przybliżono korzyści związane z przyjętymi w innych krajach rozwiązaniami oraz możliwości wykorzystania ich w polskim systemie ochrony zdrowia. Dodatkowo omówiono dotychczasowe prace resortu zdrowia dotyczące oczekiwanego od wielu lat *Narodowego planu dla chorób rzadkich*, który – zgodnie z zapowiedziami ministerstwa – będzie kompleksowo kształtować systemowe rozwiązania w przedmiotowym obszarze, biorąc pod uwagę wszystkie potrzeby polskich pacjentów z chorobami rzadkimi. Udostępniony w grudniu 2017 r. przez Ministerstwo Zdrowia projekt dokumentu pt. „*Plan dla chorób rzadkich. Działania operacyjne na lata 2017-2019*” budzi liczne nadzieje na długo oczekiwane przez środowisko pacjentów kompleksowe wdrożenie efektywnej polityki zdrowotnej względem problemu chorób rzadkich. Niestety projekt nie proponuje rozwiązań, które w bezpośredni sposób mogłyby umożliwić poprawę dostępu chorych do enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ).¹²

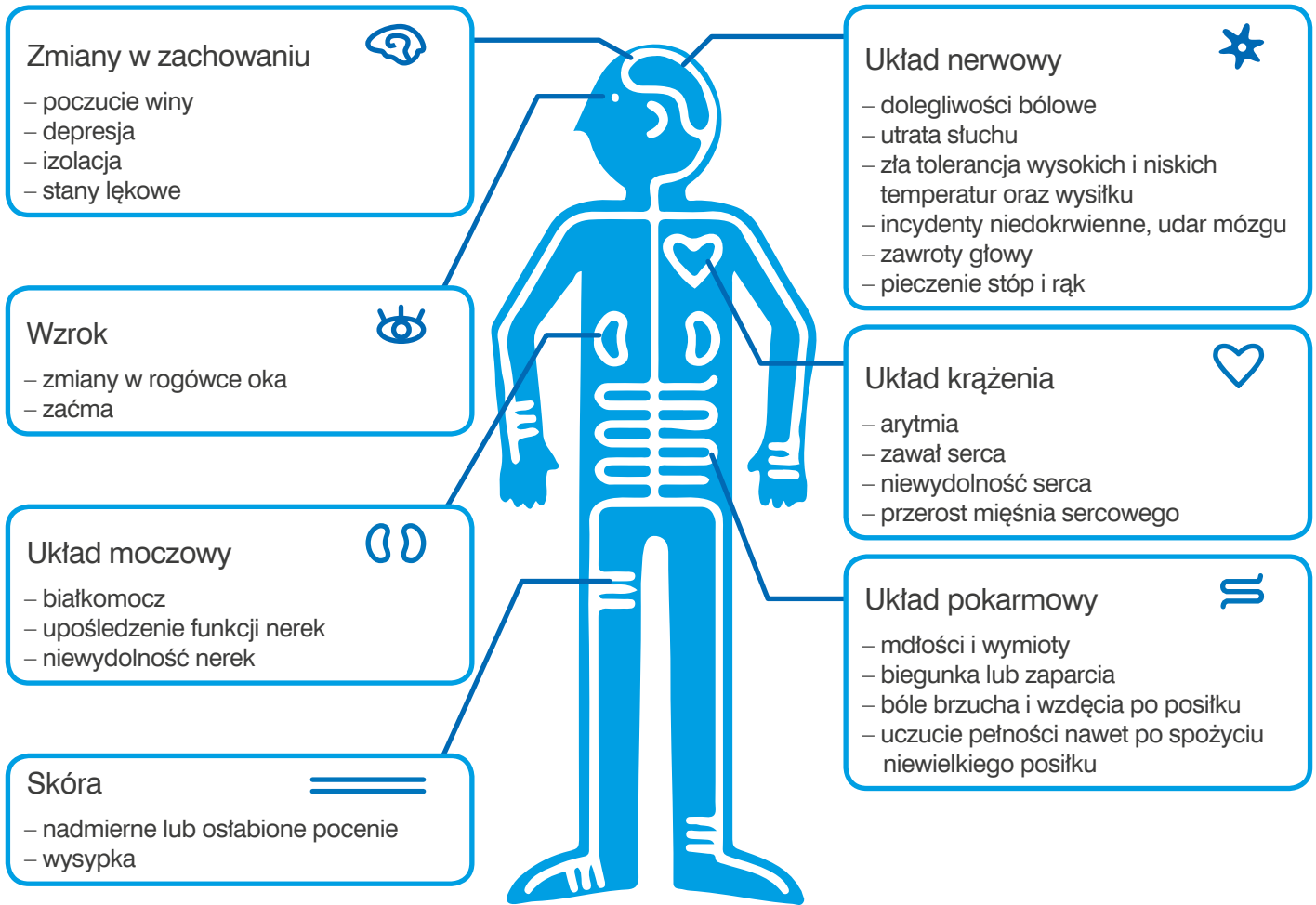
2. Leczenie chorych z chorobą Fabry'ego

2.1 Choroba Fabry'ego

Choroba Fabry'ego jest ultraradką chorobą genetyczną. Osoby urodzone z tą chorobą cierpią z powodu niedoboru enzymu – alfa-galaktozydazy (alfa-GAL). Enzym ten jest odpowiedzialny za rozkład pewnych lipidów w organizmie człowieka. Jego niedobór przyczynia się do nagromadzenia w tkankach układu nerwowego i krwionośnego nierozłożonych substancji – globotriaosyloceramidów (GL-3 lub Gb3), które uszkadzają m.in. serce, nerki i mózg. Pierwsze objawy tej choroby zauważalne są już u czteroletniego dziecka. Niestety najczęściej są mylone z dolegliwościami reumatycznymi czy kardiologicznymi (Rys. 1). U chorych, którzy nie rozpoczną enzymatycznej terapii zastępczej około 30. roku życia nagromadzenie substancji lipidowych jest na tyle duże, że prowadzi do wystąpienia białkomoczu, często z towarzyszącym krwinkomoczem. Dalszy postęp choroby upośledza funkcję kłębuszków nerkowych, co w okresie 8-10 lat prowadzi do niewyrównanej niewydolności nerek. Uszkodzenie nerwów obwodowych wywołuje silne bóle kończyn, oporne na powszechnie stosowane leki oraz stopniową utratę słuchu. Jednak najbardziej niebezpieczne dla życia chorego są incydenty sercowo-naczyniowe (m.in. udar mózgu, zawał serca, migotanie komór), które stanowią najczęstszą przyczynę śmiertelności w chorobie Fabry'ego. Powikłania te odpowiedzialne są za krótki czas przeżycia chorych, który wśród mężczyzn wynosi średnio 45-50 lat. Kobiety z objawową chorobą Fabry'ego żyją średnio 10 lat dłużej. Częstość populacyjna występowania choroby Fabry'ego wynosi 1 na 117 000 (statystyki dotyczą rasy kaukaskiej). Choroba Fabry'ego dotyczy w naszym kraju najprawdopodobniej kilkuset osób.^{13,14,15,16}

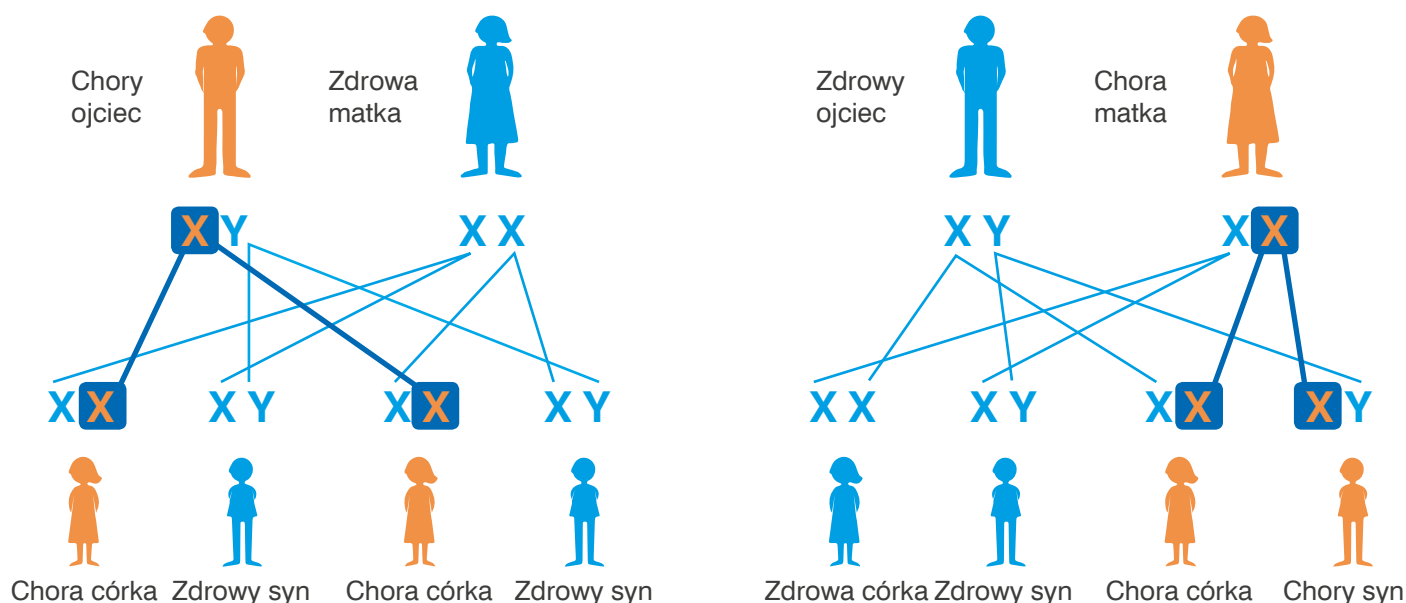


Rysunek 1. Zróżnicowanie objawów choroby Fabry'ego.¹⁷



Każdy chory na chorobę Fabry'ego może doświadczać innych dolegliwości

Dziedziczenie choroby Fabry'ego jest związane z mutacją genu umiejscowionego w chromosomie X. Chorująca matka przekaze gen odpowiedzialny za chorobę na statystyczną połowę swoich synów i córek. Chorujący ojciec przekaze gen odpowiedzialny za chorobę wszystkim córkom, ale żadnemu synowi (Rys. 2). Ze względu na wysokie ryzyko odziedziczenia choroby Fabry'ego przez potomstwo wielu chorych rezygnuje z posiadania dzieci.

Rysunek 2. Schemat dziedziczenia choroby Fabry'ego.¹⁷

2.2 Standardy leczenia

W świetle obecnego stanu wiedzy medycznej postępowanie z chorymi na chorobę Fabry'ego obejmuje działania profilaktyczne, postępowanie objawowe oraz enzymatyczną terapię zastępczą. Leczenie objawowe polega jedynie na redukcji nasilenia niektórych objawów choroby i znajduje zastosowanie w przypadku wystąpienia bólu neuropatycznego czy niewydolności nerek. Działania profilaktyczne ograniczają się do unikania znanych czynników ryzyka niewydolności nerek, powikłań sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, które mogą przyspieszyć postęp choroby lub nasilić jej objawy. W ramach zapobiegania rozwojowi niedokrwienia mięśnia sercowego i mózgu stosowane mogą być leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi, hipolipemiczne i przeciwplatekcyjne. Jedynym sposobem leczenia przyczynowego jest enzymatyczna terapia zastępcza, która polega na dożylnym stosowaniu rekombinowanego analogu naturalnego enzymu, które musi być powtarzane co dwa tygodnie. Badania kliniczne wykazały, że ten rodzaj leczenia umożliwia wyraźne zmniejszenie stężenia substancji tłuszczowych (Gb3) w osoczu oraz złogów w nerkach i innych narządach. Stwierdzono korzystny wpływ na ból neuropatyczny i zaburzenia potliwości u chorych. Wykazano również zmniejszenie przerostu lewej komory serca i poprawę wskaźników czynności nerek.¹⁸

Należy zwrócić uwagę, że choroba Fabry'ego w Polsce rozpoznawana jest z wieloletnim nawet opóźnieniem. W konsekwencji u chorych odnotowuje się często znaczne zaawansowanie zmian narządowych, które może być w dużym stopniu nieodwracalne. Dlatego większość ekspertów opowiada się obecnie za jak najwcześniejszym wprowadzaniem enzymatycznej terapii zastępczej, nawet w okresie przed wystąpieniem uchwytanych objawów klinicznych. Poddane takiej terapii powinny być osoby, u których w badaniu genetycznym potwierdzono obecność mutacji odpowiedzialnej za wywołanie choroby, po wcześniejszym rozpoznaniu choroby Fabry'ego u innego członka rodziny.¹⁸

2.3 Dostęp chorych na chorobę Fabry'ego do leczenia w Europie

Do krajów europejskich, w których zdiagnozowano największą liczbę chorych z chorobą Fabry'ego, należą kolejno: Włochy, Wielka Brytania, Niemcy, Francja i Hiszpania. Na tle Europy Polska stanowi jeden z niewielu krajów z ograniczonym dostępem do enzymatycznej terapii zastępczej (Rys.3).¹⁹

Enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) w leczeniu choroby Fabry'ego jest obecnie refundowana w 27 krajach Unii Europejskiej (Tab.1). Niemal wszystkie kraje Unii Europejskiej pokrywają koszt takiej terapii ze środków publicznych.¹⁹ W Polsce wniosek w sprawie objęcia refundacją tej terapii rozpatrywany był przez Ministerstwo Zdrowia po raz pierwszy jesienią 2005 r.²⁰ Do dnia dzisiejszego pozytywna decyzja w sprawie finansowania tego rodzaju leczenia nie została podjęta.

Tabela 1. Dostępność do enzymatycznej terapii zastępczej i liczba chorych na chorobę Fabry'ego w krajach europejskich. Źródło: Stowarzyszenie rodzin z chorobą Fabry'ego, www.fabry.org.pl.

| Kraj | Liczba ludności (Eurostat 2016) | Refundacja* | Liczba osób z chorobą Fabry'ego | | |
|-----------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|-----------------|
| | | | zdiagnozowani | leczeni ETZ | % leczonych ETZ |
| Austria | 8 690 076 | TAK | 125 | 51 | 40,8% |
| Belgia | 11 311 117 | TAK | 135 | 71 | 52,6% |
| Bułgaria | 7 153 784 | TAK | 26 | 14 | 53,8% |
| Chorwacja | 4 190 669 | TAK | 29 | 20 | 69,0% |
| Cypr | 848 319 | TAK | BD | BD | BD |
| Czechy | 10 553 843 | TAK | 126 | 56 | 44,4% |
| Dania | 5 707 251 | TAK | 87 | 54 | 62,1% |
| Estonia | 1 315 944 | TAK | 12 | 5 | 41,7% |
| Finlandia | 5 487 308 | TAK | 105 | 55 | 52,4% |
| Francja | 66 759 950 | TAK | 560 | 449 | 80,2% |
| Grecja | 10 783 748 | TAK | 60 | 35 | 58,3% |
| Hiszpania | 46 440 099 | TAK | 467 | 213 | 45,6% |
| Holandia | 16 979 120 | TAK | 233 | 82 | 35,2% |
| Irlandia | 4 724 720 | TAK | 61 | 25 | 41,0% |
| Islandia | 332 529 | TAK | 40 | 12 | 30,0% |
| Litwa | 2 888 558 | TAK | 98 | 9 | 9,2% |

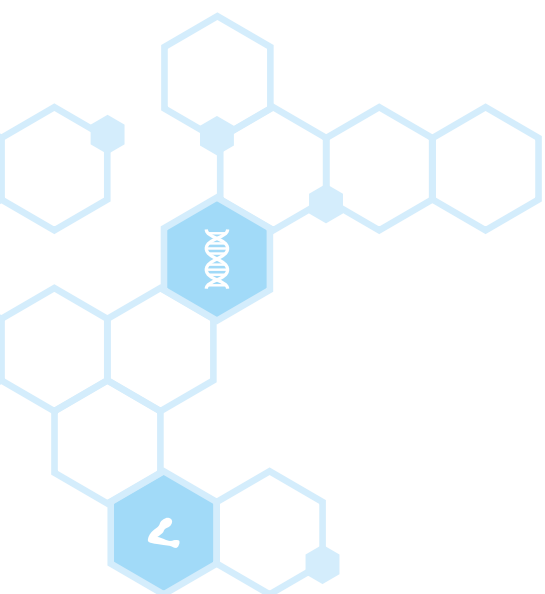
| Kraj | Liczba ludności (Eurostat 2016) | Refundacja* | Liczba osób z chorobą Fabry'ego | | |
|-------------|------------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|-----------------|
| | | | zdiagnozowani | leczeni ETZ | % leczonych ETZ |
| Łotwa** | 1 968 957 | TAK | 24 | 3 | 12,5% |
| Malta | 434 403 | TAK | BD | BD | BD |
| Niemcy | 82 175 684 | TAK | 1050 | 821 | 78,2% |
| Norwegia | 5 210 721 | TAK | 99 | 58 | 58,6% |
| Portugalia | 10 341 330 | TAK | 250 | 90 | 36,0% |
| Rumunia | 19 760 314 | TAK | 26 | 26 | 100,0% |
| Słowacja | 5 426 252 | TAK | 12 | 7 | 58,3% |
| Słowenia | 2 064 188 | TAK | 40 | 19 | 47,5% |
| Szwajcaria | 8 327 126 | TAK | 150 | BD | BD |
| Szwecja | 9 851 017 | TAK | 63 | 47 | 74,6% |
| Węgry | 9 830 485 | TAK | 50 | 38 | 76,0% |
| W. Brytania | 65 382 556 | TAK | 750 | 496 | 66,1% |
| Włochy | 60 665 551 | TAK | 650 | 523 | 80,5% |
| Polska | 38 259 532 | NIE | 73 | 26*** | 35,6% |

* w rozumieniu, dostęp do leczenia zapewniony ze środków publicznych

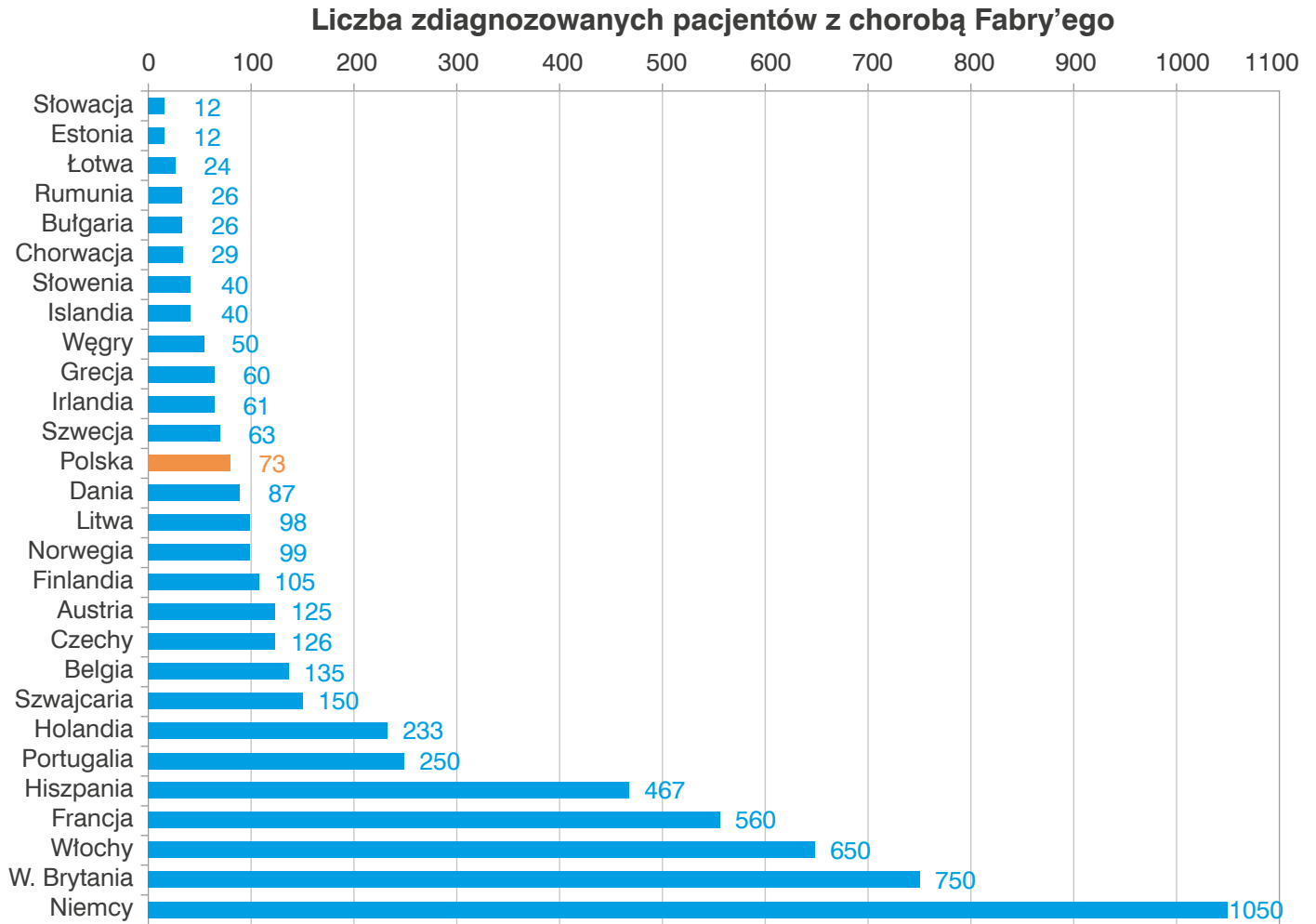
** Na Łotwie od tego roku w ramach specjalnego budżetu rządowego sfinansowany został pierwszy przetarg na zakup technologii lekowych dla pacjentów z chorobą Fabry'ego w wybranych szpitalach.

*** Pacjenci na leczeniu charytatywnym na koszt producenta

BD – brak danych



Rysunek 3. Porównanie liczby zdiagnozowanych chorych na chorobę Fabry'ego w krajach europejskich. Źródło: Stowarzyszenie rodzin z chorobą Fabry'ego, www.fabry.org.pl.



3. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce i krajach Europy Wschodniej

3.1 Metodyka badania PEX PharmaSequence 2018

Firma PEX PharmaSequence na zlecenie firmy Shire i przy współpracy ze Stowarzyszeniem Rodzin z chorobą Fabry'ego zrealizowała międzynarodowy projekt badawczy, mający na celu określenie doświadczeń polskich i zagranicznych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego oraz ich obecnej sytuacji terapeutycznej i jej konsekwencji.

Projekt został przeprowadzony w formie badania jakościowego z wykorzystaniem metodologii Indywidualnych Wywiadów Pogłębionych (IDI), realizowanych z lekarzami i pacjentami. W ramach badania firma PEX PharmaSequence przeprowadzała łącznie 11 indywidualnych wywiadów pogłębionych, w podziale na następujące profile respondentów:

- 2 IDI z lekarzami z Polski specjalizującymi się w diagnostyce choroby Fabry'ego,
- 3 IDI z lekarzami z innych krajów UE (Słowenia, Litwa, Czechy) diagnozującymi pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz prowadzącymi enzymatyczną terapię zastępczą u takich chorych,
- 5 IDI z polskimi pacjentami ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego,
- 1 IDI z pacjentem z chorobą Fabry'ego pochodzącym z innego kraju UE (Litwa) i przyjmującym enzymatyczną terapię zastępczą.

Prace terenowe związane z realizacją projektu trwały od października 2017 do kwietnia 2018 roku.

3.2 Sytuacja chorych w Polsce

3.2.1 Profil respondentów

Pacjenci

- W przeprowadzonym badaniu wzięło udział trzech mężczyzn i dwie kobiety, w przedziale wiekowym 30-54 r.ż.
- Trzy osoby nie pracują zawodowo ze względu na swoją chorobę, a dwie z nich pobierają rentę.
- Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu nie otrzymują enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ), natomiast znają oni osoby, które otrzymują takie leczenie w ramach tzw. programu charytatywnego (finansowanie terapii przez firmę farmaceutyczną, dostępne wyłącznie dla pacjentów biorących uprzednio udział w badaniu klinicznym) lub mieszkają za granicą.

- Czas jaki upłynął od ostatecznej diagnozy choroby Fabry'ego u tych chorych zawiera się w przedziale 2-14 lat.
- Ze względu na genetyczny charakter omawianego schorzenia, wszyscy respondenci mają w swojej najbliższej rodzinie osoby chore, przy czym największe obciążenie psychiczne wiąże się z posiadaniem chorych dzieci [wątek ten zostanie rozwinięty w dalszej części opracowania].

Eksperti kliniczni

- Dwóch lekarzy – neurolog i alergolog, specjalizujących się w diagnostyce i leczeniu choroby Fabry'ego.
- Prowadzący lub współpracujący nad projektami badawczymi poświęconymi omawianej chorobie.

3.2.2 Życie z chorobą Fabry'ego

Ból

Spektrum dolegliwości fizycznych, związanych z chorobą Fabry'ego obejmuje wiele różnych aspektów. Głównym z nich są dolegliwości bólowe (omówione szczegółowo w dalszej części opracowania), oddziałujące między innymi na:

- funkcjonowanie psychiczne – obniżenie nastroju, depresja, drażliwość oraz zachowania autodestrukcyjne (nadużywanie alkoholu – ryzyko uzależnienia);
- funkcjonowanie społeczne – izolacja/unikanie kontaktów interpersonalnych;
- codzienną aktywność.

Ból towarzyszy pacjentom przez większość czasu, bywa on znośny (oceniany na 2-4 punkty w 10-stopniowej skali), bywa też trudny do wytrzymania (8 a nieraz nawet 10 punktów na skali). O ile pacjenci niejako przyzwyczaili się do „zwykłego”, codziennego bólu, o tyle ból występujący podczas tzw. przełomów Fabry'ego jest na tyle silny, że wyklucza chorych z jakiegokolwiek aktywności, nie pozwala zasnąć oraz izoluje od bliskich – pacjenci unikają kontaktów z innymi osobami.



„Reaguję źle na ten ból, bo od razu jestem poddenerwowany. Najlepiej też, żebym z nikim nie rozmawiał. Wszystko mnie drażni [...] Szybko się denerwuję. Jak wiem, że dopiero mnie zaczyna tak boleć, to wychodzę z domu, idę na spacer. Żona już wie, że jak się nie odzywam, to mnie boli na tyle, że nie chcę rozmawiać.” [Pacjent, 30 lat]



„Ja pamiętam z dzieciństwa jak miałam te bóle, to ja nawet nie mogłam butów na stopy założyć, tak mnie bolały stopy po prostu. Czyli to już nawet nie można chodzić, nie można założyć butów. I po prostu ręce tak bolą, że nic nie można dotknąć, złapać. W ogóle najlepiej, jakby się nie ruszać, leżeć po prostu plackiem i się nie ruszać.” [Pacjentka, 39 lat]



„Gdybym teraz miał taki atak, to ja nie byłbym w stanie z panią rozmawiać, głos by mi drżał. I w ogóle bym nie chciał [rozmawiać], bo by było to dla mnie takie męczące, że nie mógłbym się skupić, nie mógłbym zebrać myśli.” [Pacjent, 33 lata]



„Wtedy kładę się i jestem po prostu wyłączona. No po prostu dużo odpoczywam, dużo leżę i nawet tak czasami to cały dzień.” [Pacjentka, 54 lata]

Dolegliwości i powikłania wielonarządowe

Prócz dolegliwości bólowych, chorzy skarżą się na szereg innych dolegliwości, takich jak: męczliwość, brak energii i senność; problemy gastryczne (biegunki, bóle brzucha, mdłości); nietolerancję wysokich i niskich temperatur; zawroty głowy i zaburzenia równowagi (tak silne, że prowadzą do niekontrolowanych upadków).

U pacjentów biorących udział w badaniu, choroba Fabry'ego doprowadziła też do różnych powikłań narządowych i układowych, takich jak:

- powikłania kardiologiczne: nadciśnienie tętnicze; niedomykalność zastawek; przerost lewej komory serca; kardiomiopatia; hipercholesterolemia;
- powikłania okulistyczne: zmiany w rogówce;
- powikłania neurologiczne: zaniki pamięci; zaburzenia czucia;
- powikłania dermatologiczne: angiokeratoma;
- powikłania nefrologiczne: IV stadium niewydolności nerek.



„Mam zaniki pamięci. Wyjście np. do banku, wyjście, gdzie, coś załatwienie, to jest takie coś, że idę do banku i mam się gdzieś podpisać i przy podpisaniu się podpiszę 3-4 litery i ja zapominam co mam dalej robić. To są takie chwilowe zaniki pamięci, że ja czuję się taka zagubiona. Gdziekolwiek idę, cokolwiek załatwiać, to idzie ze mną mąż, bo ja nie mogę na sobie polegać.” [Pacjentka, 54 lata]

Powyżej wymienione objawy są obserwowane także przez biorących udział w badaniu ekspertów klinicznych. Z ich perspektywy, powikłania o charakterze kardiologicznym i neurologicznym są głównym powodem skierowania pacjenta do ośrodka specjalistycznego (w którym pracują), celem dalszej diagnostyki (np. ustalenia przyczyny udaru o nieznannej etiologii).

Całokształt funkcjonowania

Prócz organizmu chorego, choroba Fabry'ego dotyka niemal wszystkich obszarów jego funkcjonowania, takich jak:

- zwykła, codzienna aktywność (wykonywanie czynności domowych);
- aktywność zawodowa;
- realizacja planów życiowych;
- funkcjonowanie psychiczne;
- kontakty społeczne/relacje interpersonalne.

Powyższe obszary zostaną teraz kolejno omówione.

Codzienna aktywność i czynności domowe

Obowiązki domowe

Pacjenci biorący udział w badaniu zazwyczaj samodzielnie wykonują obowiązki domowe, natomiast w okresach gorszego samopoczucia/podczas przełomów Fabry'ego wymagają oni pomocy domowników, którzy podają pacjentom posiłki do łóżka oraz przejmują inne obowiązki (robienie zakupów, opieka nad dziećmi etc.).

Aktywność poza domem

O ile codzienne czynności domowe zazwyczaj nie sprawiają większych trudności (wyjąwszy okresy gorszego samopoczucia/przełomy Fabry'ego), o tyle aktywność pacjentów poza domem jest mocno ograniczona – ze względu na dużą męczliwość i dolegliwości bólowe, nasilające się pod wpływem wysokich i niskich temperatur, chorzy niechętnie wychodzą z domu.



„Czuję się taka ograniczona po prostu. Nie chcę wychodzić z domu. Wolę zostać w domu bardziej. Gdy jest za gorąco nie mogę wyjść na dwór, bo czuję się za gorąco, czuję się opuchnięta, obrzękła. To jest takie wrażenie, jakby za chwilę skóra miała mi popękać, bo musi coś wyjść z tego organizmu. A gdy jest za zimno, to ja ubieram się za... Taka normalna osoba założy jeden sweterek, ja muszę założyć trzy sweterki i jest mi zimno. Czuję się bardzo ograniczona. Czuję się bez przerwy zmęczona, senna, niedotleniona. Wpływa to też na to, że mój mąż się denerwuje, że nigdzie nie chcę z nim wychodzić, że dużo siedzę w domu.” [Pacjentka, 54 lata]

Życie rodzinne

Wspomniane, znaczne ograniczenie funkcjonowania poza domem oddziałuje też na życie rodzinne – pacjenci, którzy mają dzieci żałują, że nie spędzają z nimi czasu w sposób bardziej aktywny, lubiany przez najmłodszych.



„Ja z wielu tak aktywności rezygnuję, bo po prostu nie mam na nie siły [...]. Mogłabym przyjść po pracy do domu i wybrać się z dzieckiem na wycieczkę rowerową [...]. A tego nie zrobię, bo już nie mam na to siły, nie starczy mi już energii, żeby aktywnie spędzić to popołudnie.” [Pacjentka, 39 lat]



„Z córkami nie mogę gdzieś tam pójść, pobawić się, do parku czy na jakiś plac zabaw, po prostu żona wtedy wychodzi. Nie mogę się tak zaangażować w życie rodzinne, żeby więcej czasu spędzać z moją rodziną, bo wiem, że po prostu będzie mnie to bolało, że nie ma sensu czegoś robić, bo za chwilę będę się źle czuł.” [Pacjent, 38 lat]

Warto zaznaczyć, że przez lata chorowania, pacjenci wykształcili różne nawyki pozwalające im funkcjonować z chorobą, takie jak: unikanie wysiłku fizycznego (np. wybieranie windy zamiast schodów czy jazdy samochodem zamiast chodzenia pieszo); unikanie słońca, przegrzanych pomieszczeń, stosowanie lekkostrawnej diety (preferowanie żywności nisko przetworzonej). Niestety, zdarza się, że chorzy sięgają po szkodliwe rozwiązania, np. po alkohol, który łagodzi dolegliwości bólowe i pozwala funkcjonować w sytuacjach towarzyskich.

Aktywność zawodowa/edukacja

Rezygnacja z pracy zawodowej

Choroba Fabry'ego oddziałuje także na funkcjonowanie zawodowe. Niektóre osoby musiały zrezygnować z pracy i przejść na rentę, co było silnym stresem. Brak lub ograniczenia związane z samodzielnym zarabkowaniem nie tylko wpływają na dochody rodziny, ale są także źródłem cierpienia psychicznego osób chorujących, mogą godzić w poczucie prawidłowego wypełnienia roli pełnionej w rodzinie (np. trudne do zaakceptowania pozostawanie na utrzymaniu żony).



„Najbardziej brakuje mi pracy, prawda? Jeśli czułbym się normalnie, to mógłbym pracować, zarabiać. A niestety, z renty, to... Nie ma się, co oszukiwać, renty są bardzo niskie. Materialnie jest mi ciężko. Mieszkanie mamy na kredyt, żona tylko pracuje. Tak że... Tego najbardziej brakuje.”
[Pacjent, 30 lat]

Konieczność dostosowania formuły zatrudnienia/ warunków pracy

Pacjenci, którzy pracują zawodowo, dostosowali formułę pracy do ograniczeń związanych z chorobą (praca umysłowa, biurowa) lub wielokrotnie zmieniali miejsce zatrudnienia właśnie ze względu na chorobę (warunki pracy niedostosowane do stanu zdrowia).

Ograniczona możliwość kształcenia

Ze względu na fakt, że choroba Fabry'ego ujawnia się we wczesnym okresie życia, ogranicza ona nie tylko możliwości rozwoju zawodowego, lecz także możliwość kształcenia. Z kolei przedwczesne zakończenie edukacji w znacznym stopniu utrudnia realizację aspiracji zawodowych. Problem ten jest silnie akcentowany przez ekspertów klinicznych, natomiast pacjenci wydają się być bardziej pogodzeni z taką sytuacją. Dostosowali oni swoją ścieżkę edukacyjno-zawodową do ograniczeń związanych z chorobą.



„Pacjenci rzadko kiedy kończą jakieś porządne studia i rzadko kiedy realizują te swoje aspiracje zawodowe. [...] Jeśli to jest rzeczywiście nasilony przebieg, tak jak u młodego mężczyzny, to objawy uniemożliwiają normalne życie. Uniemożliwiają tak samo kontynuację wykształcenia aż do samego końca, uczęszczanie do szkoły, do pracy. Większość tych młodych mężczyzn ma orzeczenie o stopniu niepełnosprawności.”
[ekspert kliniczny, Kraków]

Realizacja planów życiowych

Ograniczenie lub rezygnacja z planów prokreacyjnych

Problem ograniczenia lub rezygnacji z planów prokreacyjnych jest akcentowany zarówno przez samych chorych, jak i przez lekarzy specjalistów. Ze względu na genetyczny charakter choroby Fabry'ego, niektórzy pacjenci całkowicie rezygnują z posiadania potomstwa, inni zaś decydują się na ograniczenie do jednego dziecka. Taka sytuacja niewątpliwie przyczynia się do cierpienia psychicznego. Dodatkowym źródłem cierpienia jest nieświadome przekazanie choroby swoim dzieciom (przed poznaniem diagnozy). Jedna pacjentka borykała się z tak silnym poczuciem winy, że zgłosiła się po pomoc do psychiatry. Natomiast jej dorosła córka nie planuje założyć rodziny, właśnie ze względu na chorobę.



„Dzieci nie mam. Ze względu na chorobę genetyczną, wiadomo. Dogadaliśmy się z żoną.” [Pacjent, 30 lat]



„Największym problemem dla mnie jest to, że jak gdyby świadomie musiałam zrezygnować z posiadania większej ilości dzieci [...]. Zawsze chciałam mieć większą rodzinę, ale w sytuacji, kiedy po prostu mam 50% szans, że następane dziecko urodzę chore i nie widać w ogóle szans na leczenie żadne, to podjęliśmy z mężem świadomie taką decyzję, że zostajemy przy jednym dziecku. Wybraliśmy takie mniejsze zło trochę, że bez sensu w tej chwili porywać się na kolejne dziecko, które również może się urodzić chore i nie będzie miało leczenia.” [Pacjentka, 39 lat]



„Córka powiedziała, że nie będzie miała dzieci – w tej chwili nie ma leczenia tej choroby, więc ja popieram jej zdanie. Bo gdybym ja była świadoma, że mam tę chorobę w wieku 24 lat, na pewno bym się nie zdecydowała na to, żeby mieć dzieci.” [Pacjent, 54 lata]



„Mężczyźni nie chcą też zakładać rodzin. Pomimo tego, że wiadomo, że tu choroba z X, więc jakby... jeśli te córki, to one dużo będą mieć łagodniejsze te objawy. Niemniej jednak nie chcą zakładać rodziny i wiele młodych osób nie decyduje się, unika tego tematu i unika także tej decyzji, bo wiadomo, że się boją, co będzie dalej.” [ekspert kliniczny, Kraków]

Konieczność migracji/emigracji

W przypadku części pacjentów, choroba Fabry'ego wyznacza także decyzje o miejscu zamieszkania. Jeden chory przeprowadził się do innego miasta w Polsce, by mieć lepszą opiekę nefrologiczną (ze względu na zaawansowaną niewydolność nerek). Z kolei dwoje innych pacjentów rozważa emigrację do innego kraju europejskiego, by zyskać dostęp do enzymatycznej terapii zastępczej.

Funkcjonowanie psychiczne

Depresja, zachowania autodestrukcyjne

Cierpienie psychiczne związane z chorobą Fabry'ego stanowi równie ważny problem, jak cierpienie fizyczne. O ile pacjenci w swych wypowiedziach koncentrują się głównie na opisie przykrych sytuacji i towarzyszących im emocji, o tyle lekarze specjaliści mówią o problemach psychicznych bardziej wprost i dosadnie. Obserwują oni wśród swoich pacjentów zaburzenia depresyjne, skłaniające do podjęcia farmakoterapii oraz nadużywanie lub wręcz uzależnienie od alkoholu, co jest związane właśnie z chorobą Fabry'ego. Depresja pacjentów może wynikać z wielu różnych czynników – począwszy od silnych dolegliwości bólowych, poprzez brak zrozumienia ze strony najbliższego otoczenia, czy poczucie wyobcowania, skończywszy na odległych konsekwencjach choroby, rzutujących na realizację planów życiowych (np. rezygnację z planów prokreacyjnych). Natomiast nadużywanie alkoholu przez chorych jest swoistym sposobem na radzenie sobie zarówno z cierpieniem fizycznym, jak i psychicznym. U niektórych pacjentów, zwłaszcza młodych mężczyzn nadużywanie alkoholu z czasem przechodzi w uzależnienie.



„Dla takiego młodego mężczyzny, który wchodzi w życie, rozczytywanie się w stronach [internetowych], gdzie tam jest przewidywany okres przeżycia do 50 lat, to nie jest korzystny. Trzeba pamiętać, że ci pacjenci wszyscy mają depresję [...] Wielu z nich wymaga leczenia przeciwdepresyjnego, wielu z nich jest uzależnionych od alkoholu. Także to rzeczywiście problem jest poważny, to ich takie osamotnienie i pozostawienie samym sobie.” [ekspert kliniczny, Kraków]

W dalszej części niniejszego podrozdziału, omówiono spektrum trudnych emocji i odczuć, które towarzyszą pacjentom z chorobą Fabry'ego.

Poczucie wyobcowania

Pacjenci z chorobą Fabry'ego przeżywają trudne emocje związane z byciem chorym często już od wczesnego dzieciństwa. Gdy około 5-6 r.ż. pojawiają się pierwsze objawy (głównie akroparestezje, zła tolerancja wysokich i niskich temperatur oraz wysiłku fizycznego). Chorzy od dzieciństwa borykają się z poczuciem wyobcowania i niesprawiedliwości. Nie rozumieli swojego stanu i jego przyczyny – byli wykluczeni z zabaw rówieśniczych, nie mogli biegać lub grać w piłkę jak inne dzieci.



„Jeżeli było lato i było gorąco, to po prostu gorzej się męczyłem i aż płakałem sobie dlaczego to mnie tak boli, co mi jest, o co chodzi... Dlaczego nie mogę iść z uśmiechem, biegać za innymi, bo jak myśmy się ścigali, to byłem gdzieś tam z tyłu i ledwo nadążałem, żeby ich dogonić i ciągle ból. Szedłem tak, jakbym miał igły w stopach. Każdy krok, to była kolejna walka z bólem.” [Pacjent, 38 lat]

Brak zrozumienia i wsparcia

W okresie przed postawieniem diagnozy, który może trwać nawet kilkanaście lat, chorzy spotykają się z niezrozumieniem lub niedowierzaniem ze strony najbliższego otoczenia, np. matka każe „wziąć się w garść”, nauczyciel podejrzewa o symulowanie. Co istotne, podobne postawy prezentują niektórzy lekarze, których odwiedzają pacjenci próbując znaleźć pomoc i diagnozę, sugerując chorym hipochondrię lub inne zaburzenia psychiczne. Taka sytuacja wynika najprawdopodobniej

z niskiego poziomu świadomości w zakresie objawów i diagnostyki choroby Fabryego – niewielu lekarzy specjalizuje się w jej rozpoznawaniu i leczeniu.



[O 10-letnim synku, także chorym] „Nie chciałam też, żeby to było odbierane, że on po prostu się od czegoś próbuje wymigać czy jakąś taryfę ulgową... sobie tutaj że coś zmyśla, nie daj Boże, że mogłoby być to też rozumiane tak. Chłopczyk w sile wieku, zdrowy na pierwszy rzut oka, bo oczywiście po nim nic nie widać – że pobiega 15 minut i raptem strasznie zmęczony jest. To mogłoby być różnie odbierane, to właśnie z tego powodu głównie zgłaszaliśmy nauczycielom jego chorobę.” [Pacjentka, 39 lat]



„Najbardziej mnie śmieszyły takie opinie lekarzy, że po prostu, żebym z siebie nie robił hipochondryka, wziął po prostu się w garść i nie symulował tego, że nie mogę ćwiczyć, że nie mogę innych zajęć wykonywać wymagających wysiłku.” [Pacjent, 38 lat]



„Pani doktor neurolog podchodziła do mnie tak sceptycznie. Ja się troszeczkę denerwowałam, tak niedowierzająco, że się czułam jak symulantka. Dostawałam zwolnienie lekarskie i na tym się kończyło, żadnych lekarstw, żadnego niczego... Pani doktor neurolog powiedziała mi, że bardziej powinienam do psychologa, albo do psychiatry, niż do niej” [Pacjentka, 54 lata]



„Jest pani, która do mnie trafiła jako dorosła kobieta, czterdziestokilkuletnia, po jakimś niewielkim udarze, a jak się z nią rozmawiało, to ona w dzieciństwie uważana była, przepraszam, że tak mówię, za wariatkę, bo za każdym razem przy podwyższonej temperaturze piekły ją ręce strasznie i krzyczała z bólu. Czyli to już nam się układa w całość, ale musiało minąć tyle lat, bo jej się później pojawiła wysypka na skórze, udary i ktoś tam wpadł na to rozpoznanie.” [ekspert kliniczny, Warszawa]

Cierpienie psychiczne związane z odczuwanym bólem

Kolejnym, wspomnianym już elementem, który negatywnie oddziałuje na funkcjonowanie psychiczne jest silny ból, który skłania do izolowania się, wycofania, czasem wręcz apatii, czy stanów depresyjnych.



„Gdy jest taki atak silny, to człowiek marzy tylko o tym, żeby już nic nie bolało. I gdy nic nie boli, to człowiek się relaksuje później tą błogością taką, że dochodzi do siebie. A później czasami jest tak, że nawet jak już się dobrze czuje, to już się nie chce nic robić. I wpada w takie próżnowanie”. [Pacjent, 33 lata]

Poczucie winy, niepokój o zdrowie najbliższej rodziny

Jak wzmiankowano, część pacjentów (zwłaszcza kobiet) boryka się z silnym poczuciem winy, wynikającym z faktu, że przekazały chorobę swoim najbliższym. Potwierdzają to także obserwacje ekspertów klinicznych biorący udział w badaniu.



„Jedna z tych pań [...] jest cała w niepokoju, bo jest u [dorosłej] córki potwierdzone chyba rozpoznanie. Wnuki są jeszcze małe, ale to jest ten cały niepokój, który wynika już z rozpoznania choroby... Pacjentki są przerażone tym ryzykiem obciążenia rodziny [...]” [ekspert kliniczny, Warszawa]

Lęk o swoje zdrowie i życie, niepewność jutra

Życie z chorobą Fabry'ego to dla niektórych pacjentów życie w ciągłym poczuciu zagrożenia śmiercią. Przewidywany czas przeżycia jest mocno ograniczony, a powikłania choroby są potencjalnie śmiertelne i nieprzewidywalne. Taka „fatalistyczna” postawa jest prezentowana głównie przez młodych mężczyzn – z jednej strony rozpoczynają dopiero dorosłe życie, z drugiej zaś żyją ze świadomością, że mogą odejść niespodziewanie i przedwcześnie. Równie silną obawą jest lęk przed inwalidztwem, które stanowiłoby obciążenie dla najbliższej rodziny. [Wątek ten zostanie rozwinięty w rozdziale poświęconym przyszłości pacjentów z chorobą Fabry'ego].



„Jest pan, który przychodzi i ciągle pyta „jeszcze nie umarłem?”. Niby mówi to tak z uśmiechem, ale wiadomo, że to jest taka obawa, czy to będzie udar, czy dostanie wcześniej zawału... [...] To jest życie takie trochę z bombą.” [ekspert kliniczny, Warszawa]

Złość, rozżalenie, rozpacz

Prócz omówionych powyżej czynników, na funkcjonowanie psychiczne pacjentów bardzo źle oddziałuje wzmiankowana już świadomość, że Polska jest jedynym krajem w Unii Europejskiej, w którym nie refunduje się ETZ. Sytuacja ta budzi tak silne emocje negatywne, że niektórym pacjentom trudno jest wyrazić je w konstruktywny, akceptowalny społecznie sposób. Świadczyć mogą o tym odpowiedzi typu: „nie będę tutaj przeklinał”, „nie wiem, jak to Pani powiedzieć”, w reakcji na prośbę o skomentowanie omawianej sytuacji. [Wątek ten zostanie rozwinięty w rozdziale poświęconym leczeniu choroby Fabry'ego].

Kontakty społeczne/relacje interpersonalne

Poczucie wyobcowania/unikanie rozmów o chorobie

Jak już wspomniano, choroba Fabry'ego może negatywnie oddziaływać również na relacje interpersonalne. O ile wśród najbliższych pacjenci zazwyczaj znajdują zrozumienie (zwłaszcza, że w rodzinie choruje kilka osób), o tyle dalsze otoczenie społeczne może reagować niezrozumieniem. Z tego względu, dla niektórych chorych temat ich schorzenia, to temat tabu, na który rozmawiają niechętnie lub nie rozmawiają wcale.



„Do tej pory, tutaj w środowisku, w którym mieszkam i żyję, to nikt praktycznie nie wie, że akurat taką chorobę mam. Większość wie, że mam problemy na przykład z sercem, ale jakoś nie wdrażam w szczegóły, co konkretnie mi jest...” [Pacjent, 33 lata]



„Te dolegliwości są takie różne, że raz boli głowa, bolą plecy, boli w piersiach. Boli głowa, a rezonans magnetyczny nic nie wykazuje. Tak podeszła pani neurolog, do tego. Przecież tutaj nic u pani rezonans magnetyczny nie wykazał, to jak panią może boleć głowa. I to jest takie dołujące. To jest coś okropnego. Co pani wymyśla w ogóle? I ja ze znajomymi rozmawiając, nie lubię o tym rozmawiać.” [Pacjentka, 54 lata]

Ograniczone życie towarzyskie

Dodatkowym czynnikiem ograniczającym kontakty społeczne jest wspomniana już, ograniczona aktywność poza domem – pacjenci rezygnują ze spotkań towarzyskich czy dalszych podróży.



„To jest przykre, bo na przykład ze 3 lata temu, na majówkę pamiętam, umówiliśmy się na spotkanie ze znajomymi, nie wiem, po dziesięciu latach, żeby spotkać się, takie spotkanie ludzi z liceum. I akurat wtedy miałem taki atak, że... Tam wpłaciłem składkę, i tak dalej... I nie pojechałem, nie mogłem się ruszyć.” [Pacjent, 33 lata]

Błędne koło wycofania i osamotnienia

Wycofanie się z życia społecznego ma zarówno podłoże fizyczne, jak i psychiczne. Natomiast prowadzi ono do dalszego pogorszenia stanu psychicznego (pojawienia się depresji czy uzależnienia od alkoholu), co z kolei pogłębia poczucie osamotnienia. Warto dodać, że specjaliści prowadzący pacjentów próbują ich zachęcić do kontaktów interpersonalnych, wychodząc z przekonania, że poprawi to stan chorych.



„Pacjent jest w izolacji – związanej z depresją, z tym rozpoznaniem. Jakby nie chce... też go pytałam właśnie, czy nie chce gdzieś pójść, z kimś się spotkać – więc nie, bardzo się izoluje. Bo twierdzi, że on jest chory, co on będzie się ze zdrowymi kontaktował. To taki jest jego wybór...” [ekspert kliniczny, Kraków]

3.2.3 Proces diagnostyczny

Poszukiwanie diagnozy

Niektórzy pacjenci cierpiący na chorobę Fabry'ego szukają pomocy u różnych specjalistów (neurologów, kardiologów, lekarzy POZ, reumatologów, nefrologów) zanim uzyskają ostateczne rozpoznanie, na innych zaś diagnoza spada zniecka – osoba z rodziny przekazuje informację o swojej chorobie i zachęca do zrobienia odpowiednich badań.



„Jakby brat nie był w tym momencie w szpitalu i by nie pobrali tej krwi, to ja do tej pory bym żył w nieświadomości.” [Pacjent, 38 lat]

Droga od wystąpienia pierwszych objawów do uzyskania diagnozy może trwać nawet 20 lat, od wczesnych lat dziecięcych do dorosłości. Podczas trwania procesu diagnostycznego pacjenci mogą usłyszeć najprzeróżniejsze rozpoznania brane pod uwagę (choroby tropikalne, choroby reumatyczne, zapalenie kłębuszków nerkowych, zaburzenia hormonalne). Dodatkowo, chorzy borykają się ze wspomnianymi, trudnymi reakcjami lekarzy (brakiem zrozumienia, podejrzeniami o hipochondrię) oraz z niepokojem o swój stan zdrowia.



„Dla mnie to była tragedia, bo za każdym razem, jak szłam do lekarza i mówiłam, że się bardzo źle czuję, że mam zaburzenia równowagi, że boję się wyjść z domu, że czuję się zmęczona, że czuję się niedotleniona. I miałam robione wyniki, a one nic nie wykazywały, więc jak pani doktor spojrzała, że rezonans magnetyczny głowy wyszedł prawidłowy, to ja czułam się jak taki intruz, że wymyślam jakieś niesamowite bzdury. Ja po prostu się źle czułam.” [Pacjentka, 54 lata]

Moment usłyszenia diagnozy

Moment usłyszenia diagnozy może dawać poczucie ulgi – pacjenci nareszcie wiedzą co im dolega, mają potwierdzenie, że naprawdę są chorzy, co pozwala zakończyć męczący etap poszukiwania diagnozy. Natomiast to odczucie ulgi trwa raczej krótko, ponieważ chwilę po tym chorzy dowiadują się, że nie otrzymają leczenia (ze względu na brak refundacji ETZ).



„Było jeszcze w porządku wszystko, dopóki się nie dowiedziałem, że nie ma refundacji tego leku. No bo wiadomo, każdy może zachorować. Ale jeśli jest te leczenie, to jest całkiem inaczej. A jak nie ma leczenia, to załamanie...” [Pacjent, 30 lat]

Co istotne, część pacjentów boleśnie przeżyła również fakt, że ośrodek, w którym zostali zdiagnozowani nie zaproponował jakiegokolwiek pomocy (innej niż terapii ETZ) oraz nie skierował do innych specjalistów czy ośrodków. W związku z tym, chorzy szukali pomocy na własną rękę, aż trafiali na Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą z Fabry'ego.



„Czytałem w Internecie o tej chorobie. Skontaktowałem się też z prezesem stowarzyszenia. Wiedziałem, na jakiej zasadzie choroba postępuje. A szpital mi naobiecował też dużo rzeczy, z których się potem wycofał. np., że napiszą mi prośbę o leczenie do NFZ” [Pacjent, 30 lat]

Niska świadomość istnienia choroby jako główna trudność diagnostyczna

Lekarze specjaliści obserwują podobne problemy z diagnostyką, jak te wskazywane przez samych pacjentów. W ich opinii świadomość istnienia (bardzo rzadkiej) choroby Fabry'ego jest niewystarczająca, natomiast rośnie ona w środowisku medycznym sukcesywnie, dzięki działaniom informacyjno-edukacyjnym skierowanym do lekarzy (które są prowadzone przez ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu).

Problem z dostępnością testu diagnostycznego

Dodatkowo, jeden z lekarzy podkreśla problem z oznaczaniem aktywności alfa-galaktozydazy – procedura ta nie jest refundowana i trudno dostępna. Lekarz może zaproponować pacjentowi, aby wykonał test w ośrodku wykonującym takie badania odpłatnie lub skorzystać z uprzejmości firmy farmaceutycznej, udostępniającej test z suchej kropli krwi.



„Największy problem jest z tą diagnostyką tej choroby ultra rzadkiej, czyli mam na myśli badanie biochemiczne. I genetyka, która w ramach NFZ, czyli w ramach normalnych procedur, nie jest możliwa. Trzeba prosić się firm farmaceutycznych i to jest dla mnie podstawowy dyskomfort. To jest zawsze problem – nie płaci płatnik nasz, który powinien płacić, to zawsze jest to niekomfortowe.” [ekspert kliniczny, Kraków]

3.2.4 Leczenie choroby Fabry'ego

Farmakoterapia

W kontekście braku dostępu do enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ), pacjentom biorącym udział w badaniu pozostaje monitorowanie postępu choroby i jej powikłań oraz terapia objawowa. Taka sytuacja powoduje różne postawy i reakcje. Część pacjentów prezentuje postawę aktywną – stara się w miarę regularnie odwiedzać różnych specjalistów (kardiologa, neurologa, nefrologa) i robić badania kontrolne (EKG, Holter EKG, USG serca, test na obecność białka w moczu), inni zaś przyjmują postawę bierną – niejako poddają się chorobie i nie szukają pomocy lekarzy lub czynią to wyłącznie w reakcji na czyjeś prośby lub sugestie.



„Jestem pod opieką dwóch pań profesor, bo więcej nie mam potrzeby gdziekolwiek chodzić, bo nic mi to nie da. Nikt mi nie jest w stanie pomóc, dopóki nie będzie leczenia, uzupełnienia tego enzymu. No więc nie chodzę nigdzie, bo nie ma sensu, żebym gdziekolwiek chodził. Kontroluję tylko to, co stwierdzono, żebym kontrolował, no i czekam co będzie dalej...” [Pacjent, 38 lat]

Poniżej wymieniono leki, którymi wspomagają się pacjenci:

- Leki o przeciwbólowe

Niektórym chorym wystarczają leki OTC (dostępne bez recepty) m.in. paracetamol, kwas acetylosalicylowy z tenzamidem, ibuprofen, metamizol, które nie usuwają bólu całkowicie, ale sprawiają, że staje się on łatwiejszy do zniesienia. Inni zaś potrzebują leków opioidowych – jeden z pacjentów stosuje morfinę transdermalną, ale źle ją toleruje, drugi próbował stosować połączenie paracetamol + tramadol, natomiast odstawił preparat ze względu na działania niepożądane.



„Staram się jak najmniej tych plastrów kleić, bo na drugi dzień jestem całkiem nie do życia. Nawet nie mogę z łóżka wstać.” [Michał, 30 lat]

Dodatkowo, część pacjentów chcąc uniknąć przyjmowania nadmiernej ilości środków przeciwbólowych, próbuje sobie radzić z bólem stosując inne rozwiązania, np. chłodzące okłady żelowe, długie spacery przy sprzyjającej temperaturze na zewnątrz.

- Leki hipotensyjne oraz hipolipemiczne: ramipryl, bisoprolol, metoprolol, fenofibrat, rosuwastatyna.

Zabiegi lecznicze i rehabilitacyjne, hospitalizacje

Jeden z pacjentów, w relatywnie najgorszym stanie zdrowia przeszedł pięć nieudanych prób utworzenia przetoki tętniczo-żylniej (celem prowadzenia dializoterapii), a w związku z chorobą był kilkakrotnie hospitalizowany w ciągu ubiegłego roku. Pozostali nie wymagali pobytów w szpitalu. Dodatkowo, jedna chora korzystała z masażu, by złagodzić bóle stawowe. Inni pacjenci nie korzystali z jakichkolwiek zabiegów leczniczych czy rehabilitacyjnych – albo nie mieli takiej potrzeby, albo nie wiedzieli o istnieniu takich zabiegów i ich potencjalnym korzystnym wpływie na samopoczucie i/lub stan zdrowia.

System opieki nad pacjentami z chorobą Fabry'ego

Zasadniczo, w Polsce nie istnieje jakikolwiek zinstytucjonalizowany system opieki nad pacjentami z chorobą Fabry'ego, stąd chorzy na własną rękę, czasem z dużym wsparciem innych chorych ze Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, próbują dotrzeć do odpowiednich lekarzy, specjalizujących się w leczeniu chorób rzadkich. Podczas procesu diagnostycznego, jak również po jego zakończeniu pacjenci nierzadko spotykają się z brakiem zrozumienia, zatem postulują działania mające na celu poprawę wiedzy na temat choroby Fabry'ego w środowisku medycznym. Co istotne, podobne postulaty wysuwają także lekarze specjaliści, którzy sami prowadzą działania edukacyjne skierowane do środowiska medycznego. W ich opinii, świadomość problemu chorób rzadkich (w tym omawianej choroby) sukcesywnie rośnie, ale wciąż nie jest wystarczająca.



„Chorzy z chorobą Fabry'ego spotykają się z tym, że to nie lekarze im mówią, tylko oni lekarzom. Co to jest w ogóle i jak sobie z tym radzić, i czego my od nich w ogóle oczekujemy.” [Pacjentka, 39 lat]



„Ja mojej córce tłumaczę, że jak idzie do przychodni, to ma prosić o jak najmłodszego lekarza. Młodzi lekarze cokolwiek już słyszeli na temat tej choroby. To są lekarze już z zupełnie innym podejściem. A gdy chodziłam do tych starszych lekarzy, do przychodni, to pani doktor powiedziała mi, że może mi dawać zwolnienia lekarskie, ale nie zna tej choroby, więc nie może mi dać żadnego leczenia w sumie.” [Pacjentka, 54 lata]

Brak jakiegokolwiek systemu opieki nad pacjentami wzmacnia negatywne odczucia psychiczne związane z chorobą, takie jak poczucie osamotnienia i braku wsparcia. Problem ten jest sygnalizowany zarówno przez chorych, jak i przez lekarzy specjalistów.



„Podstawowym problemem tych pacjentów jest to, że oni są zostawieni samym sobie. To znaczy nie ma żadnych takich ośrodków, które by im w jakiś sposób pomogły. Pomijając już to, że nie ma tej terapii. Zresztą wszystko najprawdopodobniej wynika z tego – w sytuacji, kiedy nie ma refundowanej terapii, to nie ma też ośrodków, nie ma centrum, nie ma diagnostyki.” [ekspert kliniczny, Kraków]

Koszty leczenia związanego z objawami i powikłaniami

Koszty leczenia objawowego

Zarówno sami pacjenci, jak i lekarze zgodnie twierdzą, że obecne koszty finansowe ponoszone przez pacjenta, związane z leczeniem objawów i powikłań choroby są niewielkie. Pacjenci zazwyczaj przyjmują niewiele leków refundowanych lub w ogóle nie stosują farmakoterapii.

Koszty leczenia powikłań i opieki nad pacjentem inwalidą

Eksperti kliniczni akcentują natomiast, że koszty opieki nad pacjentami z poważnymi powikłaniami są bardzo wysokie, ale są one ponoszone raczej przez państwo/płatnika, niż przez pacjenta – koszty przeszczepu nerki, opieki nad pacjentem po udarze, czy koszty różnych procedur kardiologicznych (wszczepienia rozrusznika/ kardiowertera-defibrylatora, zabiegi wymiany zastawek).



„W schyłkowej chorobie to koszty leczenia są dużo, dużo większe. Możemy mieć pacjentów dializowanych, kwalifikowanych do przeszczepu nerek, gdzie koszty są ogromne i dializy, i przeszczepów. Możemy mieć pacjenta ze schyłkową niewydolnością serca, na przykład kwalifikowanego do przeszczepu serca, chociaż nie wiem, czy taki przypadek w Polsce do tej pory miał miejsce. Jest wiele interwencji kardiologicznych, które być może byłyby opuszczone, czy nie trzeba byłoby ich robić w ogóle u tych pacjentów.” [ekspert kliniczny, Kraków]

Świadczenia rentowe

Prócz kosztów leczenia powikłań i opieki nad pacjentem inwalidą, dodatkowym oczywistym kosztem ponoszonym przez państwo są świadczenia rentowe. Jak już wspomniano, część pacjentów musiała całkowicie zrezygnować z aktywności zawodowej lub znacznie ją ograniczyć i pobiera rentę.

3.2.5 Postawy wobec Enzymatycznej Terapii Zastępczej (ETZ)

Percepcja Enzymatycznej Terapii Zastępczej

Pacjenci postrzegają ETZ jako szansę na normalne funkcjonowanie, a niekiedy jako wręcz szansę na przeżycie – uniknięcie powikłań zagrażających życiu. Ich percepcja tej terapii jest w dużej mierze zbieżna z opiniami lekarzy. To terapia, która nie wyleczy choroby, ale skutecznie spowalnia jej postęp, a najkorzystniejsze efekty przynosi włączona u młodych pacjentów, u których nie doszło jeszcze do poważnych zmian narządowych i pozwala ich uniknąć.

Kwestia odpowiedniego doboru pacjenta do ETZ jest szczególnie podkreślana przez ekspertów klinicznych. W ich przekonaniu ważna jest racjonalna kwalifikacja chorych do leczenia ETZ, uwzględniająca potencjalne korzyści terapeutyczne, wpływ na stan zdrowia chorego, poprawę jakości życia oraz efektywność kosztową terapii.



„To jest strasznie trudny temat i jak się na to tak szeroko patrzy i wiemy to, co piszą o leczeniu, to ja muszę się liczyć z tym, że pacjent, który ma lat 50, czy 60 i ma już za sobą zawał i ma już za sobą udar, to my wiemy, że enzymatyczna terapia zastępcza już w tym momencie niewiele da, bo choroba już swoje zrobiła, bo naczynia są uszkodzone...” [ekspert kliniczny, Warszawa]



„Największa korzyść jest dla młodej osoby, która życie zaczyna i która może jeszcze coś z tymi narządami zrobić, żeby one nie zostały nieodwracalnie zniszczone.” [ekspert kliniczny, Kraków]

Dodatkową, istotną korzyścią włączenia terapii jest poprawa stanu psychicznego chorych i na przykład możliwość odstawienia leków przeciwdepresyjnych – podkreślana zwłaszcza przez lekarzy.

Postawy wobec braku refundacji Enzymatycznej Terapii Zastępczej

Jak już wzmiankowano, świadomość faktu, że Polska jest jedynym krajem w UE, który nie refunduje ETZ, wzbudza silne emocje negatywne, takie jak złość, wściekłość, rozżalenie, bezradność, poczucie bycia dyskryminowanym, lęk o swoje zdrowie lub zdrowie swoich dzieci. Niektórzy z chorych radzą sobie z tymi uczuciami poprzez zaangażowanie się w działania na rzecz uzyskania refundacji, inni zaś popadają w rezygnację i apatię.



„Dla mnie jest niewyobrażalne, dlaczego tego leku nie można dać pacjentowi. Dziwię się decyzji ministra zdrowia, że nie ma zgody na wykonanie jednego podpisu, żeby tym pacjentom po prostu zapewnić godne życie i zminimalizować tę chorobę [...]. Zwlekanie czy odkładanie w czasie podania leku, to jest tylko skracanie życia chorego.” [Pacjent, 38 lat]



„Emocją, która mi towarzyszy cały czas, to jest po prostu strach. Zwyczajny ludzki strach o to, że się ma chore dziecko i że po prostu dziecko nie ma leczenia i że nie wiadomo, jak ta choroba będzie postępowała. A drugie co się pojawia, to jest po prostu totalne niezrozumienie. Bo jest to dla mnie kompletnie niezrozumiałe, dlaczego wszystkie kraje z Unii Europejskiej są w stanie refundować leczenie i nie podważają jego skuteczności. Natomiast Polska od wielu lat po prostu, mimo oczywistych przesłanek i doświadczeń, i walki Stowarzyszenia od 15 lat o to, aby to leczenie było – po prostu jest taki wielki mur, że nie da się tego w ogóle przeskoczyć.”
[Pacjentka, 39 lat]



[O 26-letniej córce] „Boję się, że ta choroba będzie ją bardziej atakowała. Teraz ma 26 lat i ma już problemy kardiologiczne, ale ma też problemy nefrologiczne, bo ma złe wyniki moczu [...]. I gdyby dostawała ten lek w tym wieku, to może byłby bardziej skuteczny dla niej. To ta choroba by została szybciej po prostu... Ona by nie została wyleczona, ale mogłaby, ten jej postęp może zostałby zahamowany.” [Pacjentka, 54 lata]

Pacjenci biorący udział w badaniu znają osoby, które mają dostęp do ETZ – albo w Polsce (w ramach tzw. programu charytatywnego), albo zagranicą i obserwują skuteczność tej terapii, zwłaszcza w przypadku osób młodych, z mniej zaawansowaną chorobą. Stąd, postrzegają oni ETZ jako szansę na normalne funkcjonowanie, a niekiedy jako jedyną realną szansę na przeżycie (np. poprzez uniknięcie zawału, czy udaru lub uratowanie nerek). Z drugiej zaś strony, swoje możliwości uzyskania dostępu do tego leczenia oceniają jako minimalne, natomiast starają się nie tracić nadziei, że chociaż ich dzieci otrzymają ETZ.



„Znając osoby chore, które dostają leczenie, patrząc na nich, to są ludzie po prostu zdrowi. Może nie są zdrowi, ale normalnie funkcjonują, pracują. Młody chłopak ożenił się, urodziła mu się córka, mogą normalnie... Właśnie, córka. Mieli pecha... Ale normalnie mogą funkcjonować. Pracują. Leczenie myślę, że powinno być refundowane w Polsce.” [Pacjent, 30 lat]



„Mam porównanie takie, w jakim komforcie żyje moja kuzynka w Niemczech. Oni tam w momencie zdiagnozowania choroby rozpoczęli leczenie [...]. Ten lek jest przekazywany do przechodni w ich miejscu zamieszkania i oni idą sobie po prostu do przychodni na podanie leku i to wszystko. Czyli normalnie funkcjonują. Kuzynka ma dwoje dzieci, syna i córkę. Nie stresuje się tym, że urodzi się kolejne dzieciątko jakieś chore i co z nim wtedy, bo nie będzie leczenia. Także to jest naprawdę zupełnie inny komfort i zupełnie inne podejście do pacjenta niż u nas się to spotyka.”
[Pacjentka, 39 lat]



„Jeśli nie będę miał tego leczenia, a dostanę przeszczep nerki, to nerka ma maksymalnie 2-3 lata na przeżycie. I zostanie ponownie zniszczona. A jeśli miałbym lek, to mógłbym normalnie funkcjonować. Dostałbym nową nerkę, miałbym lek, zacząłbym od nowa [...]. Staralbym się wrócić do normalnego funkcjonowania. Iść do pracy.” [Pacjent, 30 lat]

W kontekście braku dostępu do ETZ, dwoje respondentów wiąże pewne nadzieje z najnowszą terapią, tzw. szaperonami farmakologicznymi, zakładając, że skoro nie udało im się zakwalifikować do programu z ETZ, to może uda im się zakwalifikować do kolejnego, nowego programu. Brak dostępu do ETZ to także problem lekarzy – nie mogąc leczyć pacjentów borykają się z poczuciem bezradności, a sytuację w Polsce określają mianem patologicznej.



„Ja tu nawet miałam pacjentkę, która chciała się do Czech przeprowadzić, bo tam jest refundacja leku i ona tak poważnie bardzo to rozważała. Bo to jest ta moja bezradność i ich problem, w momencie, kiedy nie można zaproponować leczenia.” [ekspert kliniczny, Warszawa]



„To jest nienormalna sytuacja, tak jak teraz. Możemy się z tym godzić, że leczenie nie jest w stu procentach skuteczne, ale z drugiej strony są badania kliniczne, potwierdzają jakąś skuteczność – to leczenie poprawia jakość życia, przedłuża życie.” [ekspert kliniczny, Kraków]

3.2.6 Przyszłość pacjentów z chorobą Fabry'ego

Pytanie o przyszłość jest dla osób cierpiących na chorobę Fabry'ego pytaniem trudnym. Brak dostępu do leczenia potęguje poczucie niepewności i lęk o zdrowie swoje lub zdrowie swoich dzieci. Niektórzy pacjenci najbardziej obawiają się, że prędzej czy później choroba doprowadzi do niepełnosprawności, przez co staną się obciążeniem dla rodziny. Inni zaś koncentrują się bardziej na zdrowiu swoich dzieci i najbardziej boją się ich cierpienia.



„Nie jestem w stanie powiedzieć, co będzie za tydzień czy jutro. Jeśli nie będzie leczenia, to nie wiem, boję się tego, co będzie za rok, za dwa. Najbardziej się boję tego, że będę miał udar jakiś i będę musiał leżeć. To jest najgorsza myśl, jaka mi przychodzi od głowy. Nie wyobrażam sobie tego. Bo jak się będzie miało udar i się umrze, to pół biedy. Ale żeby nie męczyć kogoś, żony żeby nie męczyć, drugiej osoby...” [Pacjent, 30 lat]



„Ja się martwię po prostu o przyszłość, o byt mój, córeczek, mojej żony. Jeżeli nie będę miał leczenia i ta choroba po prostu spowoduje zniszczenie serca, czy nerek, i będę leżał w jakimś szpitalu, pod jakąś aparaturą podtrzymywania życia, i nie będę mógł zawodowo pracować...” [Pacjent, 38 lat]



„Jestem przerażona, bo gdy mam te zawroty głowy, to bardzo mnie ściąga na prawą stronę i w tym czasie siadam przed lustro i patrzę czy mnie nie wykręca ust, czy nie są to początki jakiegoś udaru, bądź wylewu. Mi drętwieją usta wtedy i wtedy jestem przerażona.” [Pacjentka, 54 lata]

Równie trudnym pytaniem, jest pytanie o marzenia czy ambicje życiowe. Choroba w tak dużym stopniu dotyka całego funkcjonowania pacjentów (czasem od najmłodszych lat), że muszą oni dostosować swoje plany i aspiracje życiowe do mocno ograniczonych możliwości. Stąd, głównym, a czasem jedynym ich marzeniem jest uzyskanie dostępu do leczenia (jeśli nie dla siebie, to choćby dla swoich dzieci).



„Z tych trzech marzeń [do złotej rybki] to bym wybrał jedno. Po prostu chciałbym, żeby było leczenie, żeby moje córki nie przechodziły przez to piekło, to jest takie moje marzenie...” [Pacjent, 38 lat]

O perspektywie na uzyskanie dostępu do ETZ wypowiedzieli się także eksperci kliniczni – podobnie jak pacjenci, są oni przekonani, że ma to kluczowe znaczenie dla chorych, zarówno w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego:

- spowolnienie postępu choroby,
- możliwość uniknięcia poważnych, zagrażających życiu powikłaniom, jak i w odniesieniu do funkcjonowania psychicznego:
- poczucie wsparcia,
- zmniejszenie lęku o zdrowie swoje i najbliższej rodziny,
- nadzieja na normalne funkcjonowanie.

Warto zaznaczyć, że jedna ze specjalistek twierdzi, iż obecna sytuacja w Polsce może sprzyjać w uzyskaniu refundacji.



„To jest nienormalna sytuacja, tak jak teraz. Możemy się z tym godzić, że leczenie nie jest w stu procentach skuteczne, ale z drugiej strony są badania kliniczne, potwierdzają jakąś skuteczność – to leczenie poprawia jakość życia, przedłuża życie. Cała Unia Europejska dysponuje tym leczeniem i jesteśmy jedynym krajem... Nawet Rumunia w tym momencie... Nie wiem, jak te drobne kraje nad Morzem Śródziemnym, ale na pewno Rumunia refunduje, Chorwacja, Słowacja, Czechy – o tyle mniejsze kraje i o mniejszym dochodzie narodowym.” [ekspert kliniczny, Kraków]

Z drugiej zaś strony, starania o zdobycie refundacji trwają już kilkanaście lat, a polskie realia drastycznie odbiegają od realiów w innych krajach europejskich, co zostanie omówione w kolejnym rozdziale.

3.3 Sytuacja chorych w wybranych krajach Europy Wschodniej

3.3.1 Profil respondentów

Pacjent

- Pacjent z Litwy w wieku 32 lat, zdiagnozowany około 2006-2007 roku, przyjmujący ETZ od około 10 lat.

Eksperti kliniczni

- Lekarze specjalizujący się w diagnostyce i leczeniu choroby Fabry'ego, pracujący w ośrodkach sprawujących kompleksową opiekę nad chorymi.
- Specjaliści z następujących krajów europejskich: Słowenia, Litwa, Czechy.

3.3.2 System opieki nad pacjentami

W krajach objętych badaniem, system opieki nad pacjentami z chorobą Fabry'ego jest scentralizowany. W każdym kraju funkcjonuje jeden ośrodek specjalistyczny, prowadzący terapię pacjentów, a także szeroko zakrojoną diagnostykę (badania przesiewowe) oraz działania informacyjno-edukacyjne skierowane do środowiska medycznego.

Diagnostyka

W opinii specjalistów biorących udział w badaniu, podejście do diagnostyki w ich krajach jest efektywne, a dostęp do badań diagnostycznych wysoce zadowalający. Postępowanie diagnostyczne obejmuje:

- Badania przesiewowe w rodzinie pacjenta, u którego rozpoznano chorobę. Członkowie rodziny zazwyczaj chętnie zgadzają się na takie testy, wiedząc, że otrzymają odpowiednią terapię. Jest to istotna różnica w porównaniu z sytuacją w Polsce, gdzie część pacjentów nie ujawnia swojej choroby wśród najbliższych lub członkowie rodziny nie chcą poddać się badaniom diagnostycznym.
- Badania przesiewowe wśród trzech grup podwyższonego ryzyka: pacjentów po udarze o nieznaną etiologię; pacjentów z uszkodzeniami nerek wymagających transplantacji i/lub hemodializy oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Takie podejście sprawia, że liczba zdiagnozowanych chorych sukcesywnie rośnie, a terapia może być włączona na wcześniejszych etapach choroby, u pacjentów młodszych (około 20-30 r.ż.). Dzięki temu, osiąga się lepsze efekty terapii, a pacjenci zyskują szansę na pełniejszą realizację planów życiowych.



„Większość pacjentów jest diagnozowanych w wieku 30-40 lat, czyli młodzi dorośli. Ale cieszymy się, bo dzięki programom przesiewowym coraz młodszy ludzie są diagnozowani i możemy im wcześniej pomóc. Oczywiście przez badania członków rodziny i u dzieci, możemy wykrywać chorobę bardzo wcześnie.” [ekspert kliniczny, Litwa]

Z drugiej zaś strony, mimo funkcjonowania powyżej opisanych rozwiązań, respondenci wciąż obserwują trudności diagnostyczne, przyczyniające się do (zbyt) późnych rozpoznań – w niektórych przypadkach dopiero około 45 r.ż. – gdy choroba doprowadziła już do poważnych powikłań narządowych. W ich opinii, duża liczba pacjentów może być niezdiagnozowana (szacunkowe liczby to: 120 w Słowenii; 150-200 w Czechach). Kluczowymi problemami, które mogą wydłużać proces diagnostyczny nawet do kilkunastu lat, są:

- brak wiedzy lekarzy na temat choroby;
- niespecyficzny i zmienny obraz kliniczny choroby – objawy mogą sugerować wiele innych schorzeń, niż choroba Fabry'ego;
- „tradycyjne” podejście do bólu – według specjalisty ze Słowenii, chłopcy w jego kraju wychowywani są w przekonaniu, że okazywanie cierpienia jest niemęskie, zatem mogą oni ukrywać dolegliwości bólowe i uczyć się funkcjonować pomimo bólu;
- brak kompleksowej analizy stanu pacjenta, łączącej różnorakie objawy w spójny obraz choroby.



„Choroba jest bardzo zmienna w objawach i może być pomyłona z innymi, na przykład z kardiomiopatią przerostową, schorzeniami nerek o innym pochodzeniu [...], więc ci pacjenci nie są diagnozowani, bo nikt nie składa razem wszystkich oznak i objawów, które prezentują. I to jest scenariusz powtarzający się na całym świecie, ci pacjenci z reguły wędrują od lekarza do lekarza, szukając właściwej diagnozy i czasem jej nie znajdując.” [ekspert kliniczny, Czechy]

Leczenie – Enzymatyczna Terapia Zastępcza

O ile opieką nad pacjentem zarządza jeden ośrodek specjalistyczny, o tyle na podanie ETZ pacjenci nie muszą do niego każdorazowo dojeżdżać. Wlewy dożylnie są realizowane w przeszkolonych ośrodkach (szpitalach, stacjach hemodializ), możliwie najbliższych miejsca zamieszkania konkretnego pacjenta. Według lekarzy specjalistów, niemal wszyscy pacjenci płci męskiej wymagający leczenia i spełniający kryteria włączenia ETZ otrzymują tę terapię.²¹ Wyjątek stanowią pojedyncze osoby cierpiące na chorobę alkoholową i pacjenci w bardzo ciężkim stanie ogólnym. Wśród kobiet decyzja o podjęciu ETZ podejmowana jest indywidualnie, zależnie od obrazu klinicznego, ponieważ objawy chorobowe bywają na tyle mało nasilone, że włączenie ETZ może być zbędne.

Warto zaznaczyć, że ostateczna decyzja o zastosowaniu omawianej terapii u danego pacjenta we wszystkich reprezentowanych przez respondentów krajach, które refundują terapię jest akceptowana przez płatnika – co ma wzmacniać racjonalność wydatków i zapewnić, że leczenie jest włączane wyłącznie u pacjentów, którzy odniosą korzyść z leczenia. W opinii jednego z ekspertów w niektórych krajach europejskich (np. w Niemczech) ETZ jest nadużywana, tzn. stosowana również u chorych, u których nie uzyskuje się istotnego efektu terapeutycznego.

Dodatkowe wsparcie

Ośrodki objęte badaniem sprawują kompleksową opiekę nad pacjentem, a zatem prócz terapii ETZ oferują:

- szkolenia odnośnie trybu życia, skierowane do pacjentów i ich rodzin;
- wsparcie psychologiczne;
- porady dietetyka (Litwa);
- możliwość kontaktu telefonicznego z lekarzem o dowolnej porze (Słowenia);
- szkolenia dla lekarzy pierwszego kontaktu pracujących w miejscu zamieszkania pacjenta.

Działania informacyjno-edukacyjne

Prócz szkoleń o charakterze bardziej praktycznym (skierowanych do lekarzy pierwszego kontaktu), ośrodki prowadzące opiekę nad pacjentami z chorobą Fabry'ego prowadzą działania informacyjno-edukacyjne mające na celu wzrost świadomości istnienia chorób rzadkich, w tym choroby Fabry'ego. Przeznaczone są one dla szeroko pojętego środowiska medycznego – studentów, doktorantów, lekarzy różnych specjalizacji i psychologów. Jeden z ośrodków prowadzi taką kampanię informacyjną we współpracy ze stowarzyszeniem pacjentów.



„Dajemy wykłady dla lekarzy rodzinnych i dla specjalistów, na konferencjach [...]. Są materiały w internecie i w mediach dla lekarzy, dla personelu medycznego, nie tylko dla lekarzy, ale też dla psychologów [...]. Są programy dla studentów, dla doktorantów, także o chorobach genetycznych, w tym o chorobie Fabry'ego. Dwa lata temu powstało stowarzyszenie osób z chorobami rzadkimi, robią seminaria i konferencje. W tym roku robimy wspólną konferencję.” [ekspert kliniczny, Litwa]

3.3.3 Życie z chorobą Fabry'ego

Cierpienie wynikające z choroby

Podobnie jak w przypadku pacjentów z Polski, pacjent z Litwy doświadczał różnych aspektów cierpienia związanych z chorobą, zarówno na poziomie psychicznym: poczucie niezrozumienia ze strony najbliższego otoczenia, poczucie wykluczenia z pewnych aktywności; jak i fizycznym: m.in. bardzo silne dolegliwości bólowe, dolegliwości gastryczne, duża męczliwość, nietolerancja wysokich temperatur. Natomiast powikłania choroby doprowadziły u tego pacjenta do tak poważnego uszkodzenia nerek, że wymagał on hemodializ, a następnie przeszedł transplantację nerki.



„Z mojego dzieciństwa [pamiętam], że w lecie tata poprosił mnie o zebranie cebuli i włożenie jej do torby, a ja po prostu nie mogłem tego zrobić. Mógł pomyśleć, że jestem złym dzieckiem. Kolejna sytuacja – kiedy pojechaliśmy z plecakami koleją do Grecji, Włoch i innych krajów. Byłem wyczerpany w każdej minucie podróży i po niej. Wiedziałem, że jestem chory, ale nie wiedziałem jak poważnie.” [Pacjent z Litwy]



„Mógłbym napisać o tym książkę. Odczucia są straszne. Bóle rąk i stop ograniczają wszelką aktywność. To niemożliwe pracować, studiować, uprawiać sport, czy nawet po prostu siedzieć w domu z uwagi na ogromny ból kończyn. Można powiedzieć, że to jakby trzymać ręce i stopy na piecu. [...]. To wyzwanie wstać i pójść do toalety. Krzyczałem, płakałem i wrzeszczałem, a jedyna myśl jaka przychodziła mi do głowy to życzenie szybkiej śmierci.” [Pacjent z Litwy]

Poszukiwanie diagnozy

Podobnie jak w realiach polskich, część pacjentów żyjących za granicą poszukuje diagnozy przez kilka-kilkanaście lat, odwiedzając różnych specjalistów. Jednakże, opisany system badań przesiewowych sprawia, że istotna część pacjentów dowiaduje się o rozpoznaniu znacznie wcześniej (w porównaniu do chorych w Polsce).

Rozpoznanie

Ogólnie, moment informowania o diagnozie jest opisywany dosyć podobnie przez lekarzy zagranicznych (w porównaniu do respondentów z Polski). Z jednej strony, pacjentom towarzyszy ulga, ponieważ nareszcie zyskują potwierdzenie, że ich dolegliwości mają podłoże medyczne.

Z drugiej zaś, informacja o genetycznym podłożu choroby i ryzyku przekazania jej następnemu pokoleniu stanowi silne obciążenie psychiczne. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których przebieg choroby jest łagodniejszy. Doświadczają one silnego poczucia winy, ponieważ same nie odczuwają poważniejszych dolegliwości, ale mają świadomość, że przekazując chorobę swoim dzieciom, narażają je na cierpienie.

Natomiast istotną różnicą, która wyznacza dalsze reakcje pacjentów na informację o diagnozie jest fakt, że w odróżnieniu od Polski, w krajach objętych badaniem pacjenci mogą otrzymywać ETZ. Świadomość dostępności terapii, a także istnienia ośrodka specjalistycznego prowadzącego całościową opiekę nad pacjentem jest bez wątpienia źródłem wsparcia i pomaga radzić sobie z trudnymi emocjami i dolegliwościami towarzyszącymi chorobie.

Uzyskanie dostępu do Enzymatycznej Terapii Zastępczej

Możliwość otrzymania enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) bywa momentem przełomowym – zmienia się nie tylko kondycja fizyczna chorego, ale także jego stan psychiczny. Skala cierpienia związanego z chorobą i oczekiwaniem na leczenie jest tak duża, że niektórzy pacjenci mają myśli samobójcze. Natomiast ich nastawienie zmienia się, gdy otrzymują oni dostęp do ETZ i zyskują szansę na normalne życie.



„Jestem bardzo zadowolony, że otrzymuję leczenie. Zanim rozpocząłem terapię myślałem o popełnieniu samobójstwa, ponieważ życie było naprawdę nie do zniesienia. Ale po tym jak dostałem drugą szansę, zdecydowałem się poczekać na efekt. Efekt nie przyszedł szybko. Minął rok lub 1,5 roku i ETZ naprawdę polepszyło moje życie. Dzisiaj wiem, że żyję dzięki ETZ.” [Pacjent z Litwy]

Życie z Enzymatyczną Terapią Zastępczą

Z perspektywy wspomnianego pacjenta, uzyskanie dostępu do ETZ odmieniło jego życie, zarówno w odniesieniu do funkcjonowania psychicznego, jak i fizycznego. Terapia ta złagodziła część przykrych objawów choroby (głównie ból oraz problemy gastryczne) i dała nadzieję na przedłużenie życia. Z drugiej zaś strony, w odczuciach pacjenta ETZ nie usuwa całkowicie dolegliwości związanych z chorobą, a zatem jego codzienne funkcjonowanie bywa nieco ograniczone. Dotyczy to głównie aktywności fizycznej (np. jazdy na rowerze).



„Oczywiście po 10 latach ETZ jest lepiej. Odczuwam wszystkie objawy, ale są one łagodniejsze. Ból który odczuwam codziennie ma nasilenie 3, a w złe dni jest na poziomie około 5 [w 10-stopniowej skali VAS]. Jeżeli chodzi o problemy żołądkowo-jelitowe jest lepiej, ale np. szумы uszne pozostały takie same. Czasami odczuwam objawy ze strony układu równowagi przez tydzień i czasami są one tak silne, że nie mogę wstać. Kocham jazdę na rowerze, ale przejechanie 3-5 kilometrów jest trudne, a 10-15 km to dla mnie misja niemożliwa, zwłaszcza gdy na trasie są pagórki lub zjazdy.” [Pacjent z Litwy]

Specjaliści biorący udział w badaniu zwracają uwagę na fakt, że wpływ ETZ na życie pacjenta jest ściśle związany z indywidualną odpowiedzią na leczenie oraz z momentem włączenia terapii (im wcześniej, tym lepsze efekty terapeutyczne). Obserwują oni pacjentów z ETZ, których funkcjonowanie istotnie się poprawia po włączeniu terapii, zarówno na poziomie fizycznym, jak i psychicznym, ale też dostrzegają grupę pacjentów, u których leczenie przynosi mniejsze efekty. Można przypuszczać, że im większe doświadczenie danego lekarza ze stosowaniem omawianej terapii, tym pełniejszy jest obraz różnych odpowiedzi pacjentów i zmian w ich życiu.



„To jest naprawdę indywidualne. Są pacjenci, którzy naprawdę lepiej się czują, którzy mają poprawę jeśli chodzi o objawy, są tacy, którzy są pewni, że to może spowolnić postęp choroby, więc mają nadzieję na lepsze. A są pacjenci, u których choroba postępuje mimo ETZ i oni są bardzo często rozczarowani. Więc odpowiedź na ETZ nie jest jednolita.” [ekspert kliniczny, Czechy]

3.3.4 Percepcja Enzymatycznej Terapii Zastępczej

Ogólnie, percepcja enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) przez respondentów zagranicznych jest w kluczowych punktach zbieżna z percepcją przez respondentów z Polski i dotyczy to zarówno perspektywy lekarzy specjalistów, jak i pacjenta. W ich opinii ETZ to metoda, która:

- wczesnie włączona pozwala na normalne funkcjonowanie – akcentowane jest nie tylko funkcjonowanie na poziomie fizycznym, lecz także funkcjonowanie psychiczne – terapia daje nadzieję na wydłużenie życia;
- włączona na późniejszych etapach choroby może być mało skuteczna;
- hamuje postęp choroby, zabiega hospitalizacjom i poważnym incydentom klinicznym.

Niektórzy lekarze stosujący ETZ dostrzegają również słabe strony podawania ETZ:

- podkreślają uciążliwość związaną z formą podania leku (dożylne wlewy co kilka tygodni), która może negatywnie wpływać na systematyczność podawania leku;
- sygnalizują, że podawanie ETZ może budzić rozczarowanie; czasem terapia ta nie łagodzi objawów w takim stopniu jak oczekują tego lekarze i pacjenci; konieczność systematycznego powtarzania wlewów bywa postrzegana przez niektórych pacjentów, jako minus terapii, co może jednak świadczyć o niepełnym rozumieniu mechanizmu leczenia.



„Młodzi ludzie nagle czują się naprawdę chorzy, bo muszą otrzymywać wlewy co kilka tygodni, więc dla nich jest to naprawdę trudne do zaakceptowania, niektórzy na początku nie bardzo współpracują. Powiedziałbym, że wlewy to nie jest najwygodniejsza forma podania,(...) Inni się skarżą, że po dwóch tygodniach efekt leczenia zanika. Mamy z tym całkiem duże doświadczenie, ale żeby w pełni opisać odpowiedź, trzeba wziąć pod uwagę, że u każdego pacjenta reakcja jest inna i inne wobec tego są efekty.” [ekspert kliniczny, Czechy]

Nieco podobny wątek dotyczący ograniczonych korzyści z leczenia można odnaleźć w wypowiedziach pacjenta z Litwy – mimo stosowania ETZ jego codzienne funkcjonowanie odbiega od funkcjonowania człowieka zdrowego.



„Oczywiście nie jestem zdrową osobą i nie mogę podejmować pracy fizycznej/wysiłku fizycznego, ale życie nie jest już złe. Szkoda, że nie mogę pracować jak lekarz...” [Pacjent z Litwy]

W tym kontekście, jeden ze specjalistów zwraca uwagę na fakt, że pacjenci z chorobą Fabry'ego wymagają kompleksowej opieki (uprzednio opisanej), a ETZ jest jednym z jej elementów.

Koszty dla płatnika

W opinii specjalistów zagranicznych koszty ETZ dla płatnika są relatywnie niewielkie, wzięwszy pod uwagę niewielką liczebność chorych oraz korzyści ze stosowania tej terapii. Jak już wzmiankowano, ETZ zapobiega poważnym powikłaniom, dzięki czemu ogranicza się konieczność leczenia problemów nefrologicznych i kardiologicznych (dializ, transplantacji etc.). Dodatkowo, wspomniany system refundacji, polegający na weryfikacji decyzji o włączeniu ETZ u konkretnego pacjenta przez płatnika sprawia, że dysponowanie środkami finansowymi jest racjonalne, a leczenie włączane jedynie w przypadkach uzasadnionych medycznie.

Kluczowe argumenty za Enzymatyczną Terapią Zastępczą

Respondenci z zagranicy są głęboko przekonani o wartości ETZ i podają następujące argumenty za jej stosowaniem:

- prawa obywatelskie/prawa człowieka – każdy obywatel ma prawo do leczenia (opinia lekarza i pacjenta)
- względy humanitarne – jeden z respondentów porównuje odmowę leczenia do tortur (opinia pacjenta)
- tylko ETZ działa przyczynowo i hamuje postęp choroby, a leczenie objawowe może być szkodliwe dla organizmu chorego (opinia pacjenta)
- aspekt kosztowy – ETZ minimalizuje koszty związane z leczeniem powikłań choroby i opieką nad pacjentem z inwalidyzowanym (opinia lekarza)



„Podstawowy dokument prawa Państwa – konstytucja – nie pozwala na stosowanie tortur i podobne metody. Ale taki sposób postępowania jest gorszy, ponieważ te osoby nie są niczemu winne, a to co się im przydarza jest jak tortura.” [Pacjent z Litwy]



„Istnieją inne niespecyficzne możliwości [terapeutyczne] takie jak leczenie przeciwzapalne, leki gastroenterologiczne i przeciwbólowe, ale pomagają na kilka minut lub godzin, a organizm jest nadal niszczone, ponieważ te leki nie usuwają przyczyny dolegliwości. Co ważne, nie chronią przed udarem i zawałem. Dodatkowo stosowanie tych leków szkodzi naszemu organizmowi.” [Pacjent z Litwy]

3.4 Wnioski z badania

Życie z chorobą Fabry'ego

Choroba Fabry'ego to choroba zarówno ciała, jak i duszy, oddziałująca na całokształt funkcjonowania chorych. *Na poziomie fizycznym, pacjenci borykają się z silnym bólem oraz szeregiem innych dolegliwości, takich jak: męczliwość, brak energii i senność; problemy gastryczne; nietolerancja wysokich i niskich temperatur; zawroty głowy i zaburzenia równowagi.* Dodatkowo, choroba ta prowadzi do różnorodnych powikłań narządowych i układowych, z których najpoważniejsze są powikłania neurologiczne – udary; kardiologiczne – zawały mięśnia sercowego oraz nefrologiczne – niewydolność nerek. **Te z kolei, nierzadko przyczyniają się do inwalidztwa chorych lub do przedwczesnego zgonu.**

Natomiast na poziomie psychicznym, pacjenci cierpią na zaburzenia depresyjne wymagające farmakoterapii i/lub przejawiają zachowania autodestrukcyjne, takie jak nadużywanie alkoholu. Funkcjonowanie psychiczne jest ściśle powiązane z różnymi elementami chorobami, m.in.: silnym, trudnym do zniesienia bólem; poczuciem wyobcowania; czy silnym lękiem o zdrowie i życie swoje lub swoich członków rodziny. Należy wyraźnie podkreślić, że stan psychiczny pacjentów jest też istotnie zależny od perspektyw związanych z leczeniem – pacjenci, którzy nie mają dostępu do enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ), a wiedzą o jej istnieniu, doświadczają poczucia osamotnienia, bezradności, bezsilności, co prowadzi do apatii, wycofania i zaburzeń depresyjnych.

Specyfika choroby Fabry'ego sprawia, że pacjenci nie są w stanie realizować swoich planów i ambicji zawodowych (przedwcześnie kończą edukację lub są zmuszeni korzystać ze świadczeń rentowych) oraz ograniczają swoje plany prokreacyjne (całkowicie rezygnują z potomstwa lub ograniczają się do jednego dziecka).

Funkcjonowanie chorych ulega znaczącej poprawie, gdy zyskują oni dostęp do ETZ. Terapia ta jest dla nich szansą na „normalne” życie, co daje nadzieję i łagodzi lęk przed poważnymi powikłaniami choroby.

Terapia w Polsce i za granicą

Polska jest jedynym krajem w UE, w którym ETZ jest nierefundowana, a co za tym idzie – niedostępna dla większości chorych. Nie istnieje też żaden system opieki i wsparcia dla pacjentów, co przekłada się na ich poczucie bezradności, a także na bezradność specjalistów zajmujących się tym schorzeniem.

Natomiast w innych krajach objętych badaniem (Słowenia, Litwa, Czechy) funkcjonuje scentralizowany system opieki nad pacjentami, oferujący kompleksową pomoc (m.in. ETZ, wsparcie psychologiczne, poradnictwo dotyczące stylu życia) oraz prowadzący diagnostyczne programy przesiewowe.

Sytuacja w Polsce budzi silne negatywne emocje zarówno lekarzy, jak i pacjentów, a jej przyczyny bywają trudne do zrozumienia. Brak dostępu do terapii, która powstrzymuje postęp choroby i zapobiega poważnym powikłaniom jest określany jako sprzeczny z duchem państwa demokratycznego lub wręcz niehumanitarny.

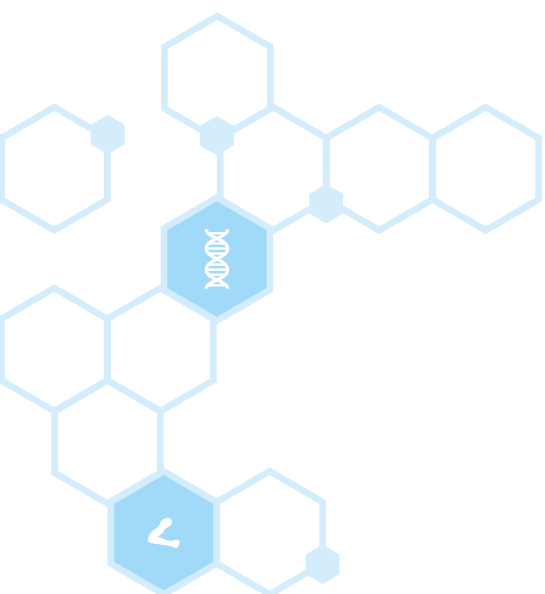
Respondenci przypuszczają, że głównym powodem takiej sytuacji są względy finansowe (bardzo wysoki koszt ETZ), natomiast „oszczędzanie” na ETZ jest oszczędnością pozorną, nie uwzględniającą kosztów związanych z: procedurami medycznymi, których wymagają pacjenci z powikłaniami (interwencje kardiologiczne, przeszczepy nerek); opieką nad pacjentami w okresie inwalidztwa; świadczeniami rentowymi.

Postulowane zmiany

Tylko wczesne włączenie ETZ daje szansę na normalne funkcjonowanie i jest w stanie zapobiec poważnym powikłaniom choroby. Zatem udostępnienie tej terapii powinno być uzupełnione wprowadzeniem programu badań przesiewowych oraz działaniami informacyjno-edukacyjnymi skierowanymi do lekarzy, mającymi na celu zwiększenie świadomości istnienia choroby Fabry'ego.

Dodatkowo, by maksymalnie wykorzystać środki finansowe na terapię ETZ należy opracować jednoznaczne kryteria włączenia tej terapii, tak by była ona stosowana wyłącznie u pacjentów, którzy odniosą wymierną korzyść terapeutyczną.

Takie rozwiązanie może się przyczynić do istotnej poprawy jakości życia pacjentów oraz wydłużenia długości ich życia, ale także może okazać się bardziej efektywne kosztowo (w porównaniu do braku refundacji ETZ), co potwierdzają wypowiedzi specjalistów, zajmujących się chorobą Fabry'ego.





4. Rejestracja leków stosowanych w chorobach rzadkich

Jak wskazano w preambule Rozporządzenia 141/2000/WE Parlamentu Europejskiego i Rady: „niektóre stany chorobowe występują tak rzadko, że koszt opracowania i wprowadzenia na rynek produktu leczniczego mającego służyć diagnozowaniu, zapobieganiu lub leczeniu takiego stanu chorobowego nie zostałby zwrócony z przewidywanej sprzedaży tego produktu leczniczego; przemysł farmaceutyczny niechętnie podejmowałby się opracowania leku w normalnych warunkach rynkowych; takie produkty lecznicze nazywane są sierocymi”.²²

Przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej oznacza, że produkt sierocy może być bezpośrednio stosowany we wszystkich państwach Unii Europejskiej. Lekami sierocymi są także leki wykorzystywane w enzymatycznej terapii zastępczej chorych na chorobę Fabry’ego.

W literaturze dla leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich przyjęto się określenie leki sieroce (ang. *orphan drugs*), ponieważ początkowo prawie żaden podmiot komercyjny nie był zainteresowany ich „zaadoptowaniem” ani produkcją na większą skalę. W praktyce na rynku medycznym leki te pozostawały przez wiele lat „sierotami”, z powodu niskiej stopy zwrotu z inwestycji poczynionej w rozwój tych leków. Dzięki wprowadzeniu przez większość krajów rozwiniętych specjalnych zachęt dla producentów, sytuacja ta w ostatnich dwóch dekadach uległa zmianie. Zgodnie z prawem, które weszło w życie w Unii Europejskiej w 2000 r. (Rozporządzenie 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady) przemysł farmaceutyczny uzyskał pewne przywileje w zamian za przebadanie i wprowadzanie na rynek produktów służących diagnostyce, leczeniu lub zapobieganiu rzadkich chorób.²³ Liczba nowych leków, którym Komisja Europejska przyznała status leku sierocego istotnie wzrosła od tamtego czasu, od 14 w 2000 r. do 209 w 2016 r. W ciągu pierwszych 15 lat obowiązywania nowego prawa, na około 1600 cząsteczek, którym przyznano status leku sierocego, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydała 114 pozytywnych decyzji o centralnym dopuszczeniu do obrotu (zarejestrowaniu) na rynek unijny.²⁴

Rozpoznając specyfikę leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz prawa wszystkich chorych do dostępu do nowoczesnego leczenia, niemal wszystkie rządowe agendy odpowiedzialne za rejestrację leków wprowadziły rozwiązania wspierające opracowy-

wanie nowych produktów leczniczych na choroby rzadkie. Na gruncie unijnym regulacją wychodzącą naprzeciw tym potrzebom było Rozporządzenie 141/2000/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie sierocych produktów leczniczych, przyjęte 16 grudnia 1999 r. Celem regulacji było stworzenie zachęt do rozwijania i dystrybucji leków, które pozwoliłyby na leczenie chorób rzadkich w Unii Europejskiej. Zachęty te dotyczą m.in. trybu oceny leków w procesie ich rejestracji oraz przyznania okresu wyłączności rynkowej.²⁵ Zgodnie z treścią rozporządzenia definicja sierociego produktu leczniczego związana jest z określonym wskazaniem dotyczącym choroby rzadkiej. Oznacza to, że dany lek uznawany jest za produkt sierocy tylko w tym zakresie. Ponadto powinien być przeznaczony do:

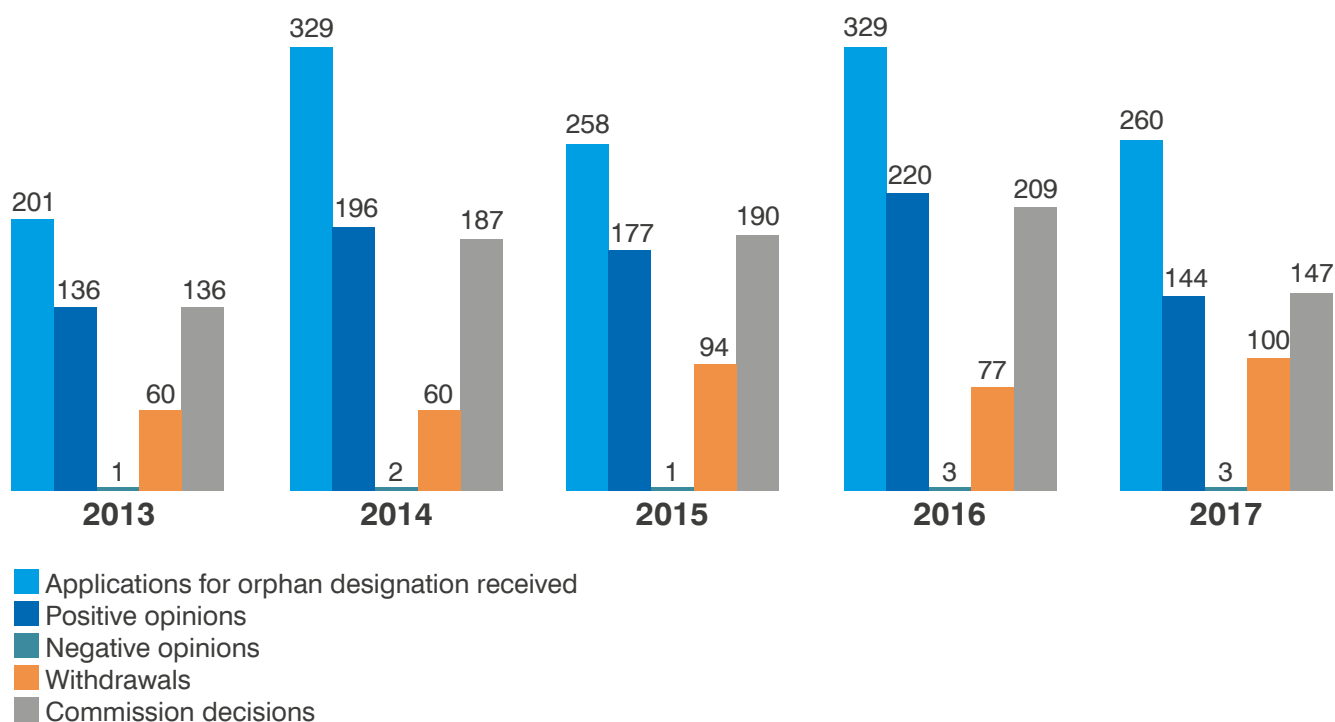
- leczenia chorych na chorobę występującą nie częściej niż u 1 na 2 000 osób lub do leczenia chorych na chorobę, dla której opracowywanie nowej opcji terapeutycznej w normalnych warunkach wydaje się nieopłacalne;
- leczenia chorych, dla których brak jest alternatywy lub uzasadnienie, że nowy lek zapewnia chorym znaczące korzyści kliniczne (ang. *significant benefit*).²⁶

Jeśli EMA uzna, że kryteria są spełnione, produkt leczniczy uzyskuje desygnację sierocą na podstawie decyzji Komisji Europejskiej i jest wpisywany do Rejestru Sierocych Produktów Leczniczych.²⁷ W związku z faktem, że producent na etapie rejestracji leku sierociego może nie dysponować pełnymi danymi klinicznymi, EMA zezwala w określonych przypadkach na przedstawienie zaobserwowanych efektów w badaniach obserwacyjnych i porównanie ich z danymi z literatury, a także korzystanie z ilościowych metod na potrzeby pośredniego porównania.²⁸ Z uwagi na ograniczone dostępne dane dla produktów sierocych, EMA może się oprzeć na ograniczonych danych klinicznych w procesie ich oceny.²⁹ Z tego też względu produkty sieroce bardzo często dopuszczane są do obrotu z wykorzystaniem pozwolenia warunkowego lub pozwolenia w szczególnych warunkach, co z kolei może rodzić negatywne konsekwencje na etapie oceny technologii medycznej przeprowadzanej przez właściwe agencje krajowe. Powyższe instrumenty regulacyjne pozwalają na przyspieszoną rejestrację leku sierociego i następcze uzupełnianie jego dokumentacji klinicznej w okresie stosowania w pełnej praktyce klinicznej. Jednak mechanizm ten działa skutecznie wyłącznie pod warunkiem uzyskania refundacji w krajach członkowskich UE. W innym wypadku następcze uzupełnianie dokumentacji jest znacząco opóźnione. Znaczenie powyższych instrumentów regulacyjnych jest kluczowe w szczególności dla leków sierocych, dla których przeprowadzenie badań klinicznych, ze względu na bardzo rzadkie występowanie choroby jest utrudnione. W 41% wszystkich wniosków o dopuszczenie do obrotu leków sierocych stwierdzono deficyty dotyczące wybranych klinicznych punktów końcowych w badaniach III fazy, co kontrastowało z jedynie 12% takich przypadków w aplikacjach innych niż dot. leków sierocych.

W wyniku wprowadzenia w UE rozwiązań wspierających opracowywanie nowych leków na choroby rzadkie, liczba tych, którym przyznano status leku sierociego w ostatnich latach wykazywała

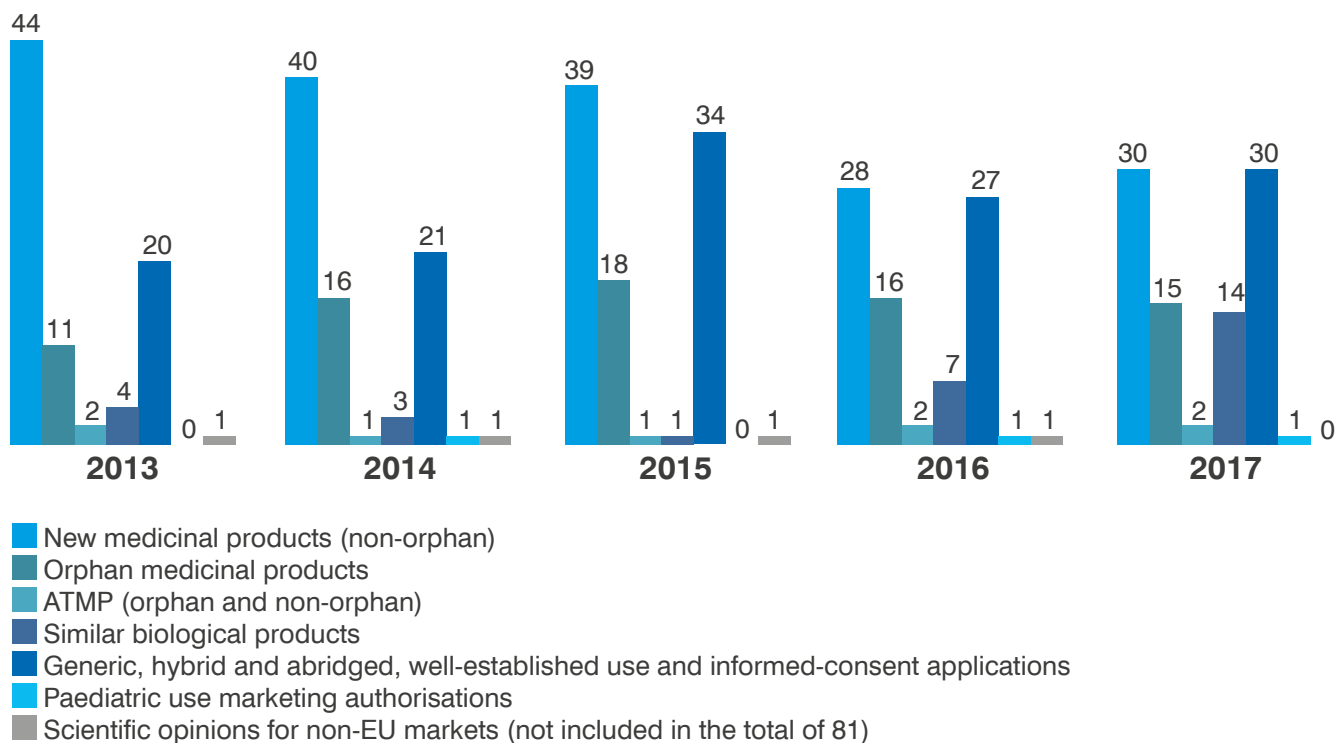
niemal stały wzrost. Dynamika ta utrzymywała się od 2005 r. do 2016 r. W 2017 r. odnotowano blisko 30% spadek liczby takich leków w stosunku do roku poprzedniego (Rys. 4).

Rysunek 4. Liczba wniosków o przyznanie statusu (desygnacji) leku sierocego, pozytywne i negatywne opinie EMA oraz decyzje Komisji Europejskiej w sprawie przyznania statusu leku sierocego w latach 2013-2017. Źródło: EMA.³¹

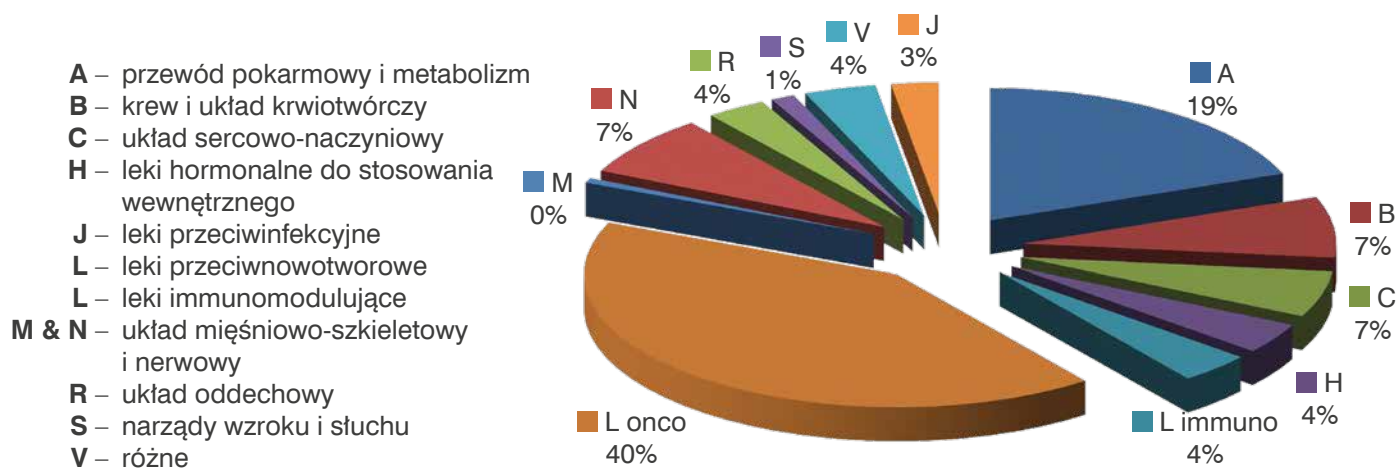


Analogicznie kształtowała się dynamika w zakresie decyzji o dopuszczeniu do obrotu (zarejestrowaniu) nowych leków sierocych na terytorium UE. W latach 2013-2017 pozytywne opinie EMA uzyskało kolejno: 11, 16, 18, 16 i 15 leków sierocych (Rys. 5). Analizy publikowane przez EMA jasno wskazują, że w segmencie nowych leków sierocych leki przeznaczone do leczenia rzadkich chorób metabolicznych, których przykładem jest choroba Fabry'ego, stanowią niewielki odsetek. Jedynie 19% decyzji wydanych przez EMA w okresie 2000-2015 dotyczyło rejestracji leków do leczenia chorób metabolicznych. (Rys. 6).

Rysunek 5. Pozytywne opinie EMA w procesie dopuszczenia do obrotu: leków niesierocych, leków sierocych, produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP), leków biopodobnych, generycznych oraz pediatrycznych w latach 2013-2017.²⁶



Rysunek 6. Leki sieroce zarejestrowane w UE w latach 2000-2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC. Źródło: EMA – Orphan Medicines Figures 2000-2015.



We współpracy z krajami członkowskimi EMA prowadzi także prace nad projektem skoordynowanych modeli refundacji zakładających leczenie ultrarzadkich przypadków w kilku specjalistycznych centrach europejskich.³²

5. Wyzwania polityki zdrowotnej związane z oceną i finansowaniem leków stosowanych w chorobach ultrarzadkich

5.1 Problematyka oceny farmakoekonomicznej z wykorzystaniem miary QALY

Pojęcie chorób rzadkich jest nierozłącznie związane z pojęciem leków sierocych, które stanowią najdroższy element w całym procesie leczenia chorego. Konsekwencją wysokiego kosztu jest brak efektywności kosztowej w rozumieniu oceny farmakoekonomicznej technologii medycznych przeprowadzanej przez AOTMiT. Równocześnie brak możliwości sfinansowania takiego leczenia przez chorych ze środków własnych nasila społeczną presję na finansowanie go ze środków publicznych.

Pomimo równego prawa do ochrony zdrowia gwarantowanego przez konstytucję, niezwykle trudne jest zapewnienie wszystkim obywatelom jednakowego dostępu do najnowszych terapii, odzwierciedlających dynamiczny postęp medycyny. Dlatego rozważając możliwość finansowania nowych, wysokokosztowych terapii w warunkach ograniczonego budżetu, płatnicy i decydenci dokonują selekcji technologii – wyłaniając te najbardziej skuteczne i pozwalające na zachowanie dyscypliny finansowej. Dokonywanie optymalnych wyborów między poszczególnymi grupami chorych staje się również wyzwaniem moralnym. Dlatego aby umożliwić maksymalizację korzyści zdrowotnych w skali całego społeczeństwa, jednym z kryteriów branych przez ministra zdrowia pod uwagę, podczas podejmowania decyzji o refundacji, jest tzw. próg opłacalności (próg efektywności kosztowej), czyli kwota powyżej której oceniany lek jest uznawany za nieefektywny kosztowo. W Polsce ustawodawca określił jeden sztywny próg opłacalności na poziomie trzykrotności PKB per capita (obecnie **134 514 zł**) za dodatkowy 1 rok życia (ang. *quality adjusted life year*, QALY) chorego uzyskany dzięki nowej terapii.³³ Zgodnie z obowiązującymi przepisami ustawy o refundacji leków [...], w Polsce kryterium kosztu uzyskania przez chorego dodatkowego roku życia jest jednym z 13 kryteriów ustawowych w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych i jego niespełnienie formalnie nie determinuje odmowy finansowania nowego leku.³⁴ W praktyce kryterium kosztu QALY stanowi kluczową barierę w drodze do uzyskania refundacji wielu nowych leków, stosowanych w leczeniu chorób rzadkich.

W Polsce ustawodawca określił jeden sztywny próg opłacalności na poziomie trzykrotności PKB per capita (obecnie 134 514 zł) za dodatkowy 1 rok życia chorego uzyskany dzięki nowej terapii.

Wielu ekspertów w dziedzinie ekonomiki zdrowia jest zwolennikami wykorzystania QALY, jako najlepszego miernika na potrzeby dystrybucji środków w ochronie zdrowia, pomimo jego metodologicznych ograniczeń, nawet względem leków stosowanych w chorobach ultrazadkich. Ocena efektywności kosztowej nowej technologii medycznej oparta o QALY nie uwzględnia jednak takich aspektów jak: ryzyko zgonu chorego, niska chorobowość, obciążenie chorobą rodziny i opiekunów czy poziom innowacyjności nowej technologii. Jak sugerują niektóre badania, standardowa metodyka oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultrazadkich powinna zostać dostosowana do ich specyfiki.^{35,36} Opublikowany w 2016 r. przegląd systematyczny prac naukowych na temat metod oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich wykazał, że istotnym problemem jest także niedostatek danych klinicznych utrudniający przeprowadzenie oceny efektywności kosztowej.³⁷ W ocenie części badaczy jest to prawie niemożliwe.³⁸ *W konsekwencji, z powodu braku niektórych danych klinicznych, wiele krajów akceptuje wyższy poziom niepewności w odniesieniu do skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, opłacalności oraz wpływu na budżet płatnika.*³⁹ W krajach tych coraz częściej w procesie oceny omawianych leków wykorzystuje się specjalne algorytmy oraz uwzględnia dodatkowe kryteria m.in.:

- obciążenie chorobą pacjenta,
- wpływ choroby na rodzinę (opiekuna) chorego,
- wpływ choroby na jakość życia i niepełnosprawność,
- dostępność alternatywnych opcji leczenia.

Dzięki zastosowaniu takich metod oceny oraz dodatkowych kryteriów możliwe staje się wyłonienie najbardziej wartościowych spośród nieefektywnych kosztowo leków sierocych. A w efekcie udostępnienie ich chorym. Jednocześnie należy podkreślić, że nawet kraje, które stosują formalnie próg opłacalności dla nowych technologii medycznych (m.in. Anglia, Szkocja, Walia, Australia, Kanada), definiują sytuacje wyjątkowe (np. leczenie chorób ultrazadkich, leczenie stosowane w końcowym okresie życia), w których dopuszcza się jego przekroczenie.⁴⁰ Choć znacznie większa liczba państw przeprowadza ocenę farmakoeconomiczną leków na potrzeby refundacji nie posiadając określonego progu opłacalności. Równocześnie niemal we wszystkich krajach wzrasta rola instrumentów dzielenia ryzyka czyli poufnych umów pomiędzy ministerstwem (lub płatnikiem) a producentem leku, zabezpieczających budżet płatnika. W konsekwencji, ich szerokie wykorzystanie przyczynia się do poprawy dostępu chorych na choroby rzadkie do innowacyjnych terapii.

Odstąpienie od zastosowania progu efektywności kosztowej w odniesieniu do enzymatycznej terapii zastępczej chorych na chorobę Fabry'ego, zarekomendował ministrowi zdrowia również Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich. Zespół w swoim stanowisku podkreślił potrzebę egalitarnego traktowania chorych na tę ultrazadką chorobę oraz konieczność odmiennego sposobu oceny leków zarejestrowanych w tym wskazaniu.⁴¹

5.2 Rzeczywiste oczekiwania społeczeństwa

W literaturze naukowej często przedstawiana jest dyskusja, czy podstawą zwolnienia leków sierocych z oceny farmakoekonomicznej, mogłoby być kryterium odnoszące się do preferencji społecznych, które przypisywałyby wysoki priorytet leczeniu bardzo rzadkich chorób.^{42,43} Badania dotyczące tego problemu w Polsce dotychczas nie zostały przeprowadzone. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na grupie 4118 respondentów wykazało, że społeczeństwo brytyjskie przypisuje wyższy priorytet leczeniu chorych, dla których brak jest jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej oraz chorych w ciężkich i zagrażających życiu stanach, nawet gdyby koszty miały być wyższe niż koszty refundowanego, standardowego leczenia. Sam fakt rzadkiego występowania danej choroby nie uzasadniał priorytetowego finansowania kosztownego leczenia w ramach publicznej opieki zdrowotnej w ocenie większości respondentów.⁴⁴ Wnioski z badań przeprowadzonych w różnych krajach dotyczących społecznej akceptacji wysokich kosztów leczenia w sytuacjach szczególnych, wyraźnie wskazują na akceptowanie wyższych progów opłacalności dla terapii ratujących życie. W tym kontekście, wyższy koszt enzymatycznej terapii zastępczej chorych na chorobę Fabry'ego może znajdować uzasadnienie społeczne. Warto jednak zauważyć, że postrzeganie granicy opłacalności (efektywności kosztowej) leczenia różni się w zależności od tego, kim w systemie ochrony zdrowia jest respondent. Badanie naukowe opublikowane w 2014 r. oceniające te różnice wykazało, że maksymalna, akceptowana przez lekarzy kwota za dodatkowy rok życia chorego była niemal dwukrotnie wyższa niż średnia wartość podawana przez przedstawicieli płatnika.⁴⁵ Wnioski z tego badania jasno sugerują, iż granica opłacalności leczenia nie stanowi w całym społeczeństwie jednolitej wartości.

Ustanowienie w Polsce w 2012 r. jednakowego progu opłacalności dla wszystkich technologii lekowych i chorób, z jednej strony przyczyniło się do opóźnienia we wprowadzaniu do koszyka świadczeń gwarantowanych niektórych nowoczesnych leków z drugiej strony zainicjowało debatę publiczną nad optymalnym podejściem do podziału środków w budżecie płatnika publicznego i określeniem sytuacji szczególnych. Nie ulega wątpliwości, że rozwiązanie powyższych problemów wymaga wielopłaszczyznowego podejścia. Zagadnienie to dotyczy podziału środków przeznaczonych na ochronę zdrowia i wymaga zaangażowania wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia w wypracowanie najkorzystniejszego dla polskiego społeczeństwa modelu opieki zdrowotnej nad chorymi na choroby rzadkie.

5.3 Nowe metody oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich

W obliczu problemów związanych z zastosowaniem oceny efektywności kosztowej i miary QALY względem leków stosowanych w chorobach rzadkich wypracowane zostały nowoczesne metody kompleksowej oceny wartości takich leków. Państwa, które rozwinęły swoje systemy refundacyjne względem leków sierocych stosują obecnie w miejsce standardowej analizy farmako-

ekonomicznej lub jako dodatkową metodę oceny specjalne algorytmy oceny (tzw. analiza wielokryterialna, ang. *multi – criteria decision analysis*). Propozycja takiego algorytmu została zaprezentowana w 2012 r. przez międzynarodową grupę naukowców przy współpracy z holenderską rządową agencją oceny technologii medycznych (College voor Zorgverzekeringen). Naukowcy zaproponowali decydom i płatnikom publicznym nowoczesne, kompleksowe podejście do oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz do ustalania ich cen w oparciu o algorytm oceniający wartość dodaną leku.⁸ Zgodnie z opracowaną przez zespół ekspertów propozycją, każde kryterium musi posiadać indywidualną wagę punktową przypisaną przez decydenta, w zależności od priorytetów ustalanych w danym kraju. Wśród takich kryteriów znalazły się m.in: chorobowość, jakość przeprowadzonych badań naukowych, poziom niepewności w zakresie skuteczności, złożoność procesu produkcyjnego, możliwość monitorowania leku sierocego po jego zarejestrowaniu i objęciu refundacją (weryfikacja stosunku korzyści klinicznych do kosztów), wpływ na koszty pośrednie i koszty społeczne związane z chorobą, dotkliwość choroby dla pacjenta, dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych, stopień wpływu ocenianego leku na przebieg choroby. Ocenie podlega również możliwość zastosowania leku sierocego w innych wskazaniach, co zostało uzasadnione wyższą stopą zwrotu dla producenta i tym samym oczekiwaną większą elastycznością cenową. Naukowcy zasugerowali jednocześnie, że lista kryteriów uwzględnionych w algorytmie może być rozszerzona przez decydenta o dodatkowe kryteria uznane w danym kraju za istotne. Wartość dodana ocenianego leku sierocego wyznaczana jest w oparciu o sumaryczną liczbę punktów uzyskanych dla wszystkich kryteriów (Tab. 2). Następnie decydent podejmuje decyzję o refundacji tych leków, które oferują najwyższą wartość dodaną wśród leków przeznaczonych do leczenia chorób rzadkich, aż do wyczerpania budżetu przeznaczonego na te leki. Podejście takie sugeruje korzyści płynące z wyodrębnienia w budżecie płatnika osobnej puli środków, które przeznaczone zostaną na leczenie chorób rzadkich/ultrarzadkich.



Tabela 2. Algorytm oceny wartości dodanej leków stosowanych w chorobach rzadkich, opracowany przez międzynarodowy zespół badaczy. Źródło: Hughes-Wilson i wsp. 2012.

| Kryterium | Przedział cenowy | | |
|---|---|---|--|
| | Niska wartość dodana | Średnia wartość dodana | Wysoka wartość dodana |
| Chorobowość | 1:2000 – 1:20.000 | 1:20.000 – 1:200.000 | <1:200.000 |
| Jakość przeprowadzonych badań w celu zarejestrowania leku sierocego | Niska | Średnia | Wysoka |
| Poziom niepewności w zakresie skuteczności | Obiecujące wyniki ale nie opublikowano jeszcze finalnych danych z badania klinicznego | Opublikowano finalne wyniki badania klinicznego w którym lek oceniano za pomocą właściwie dobranych zastępczych punktów końcowych | Opublikowano finalne wyniki badania klinicznego w którym lek oceniano za pomocą klinicznie istotnych punktów końcowych |
| Złożoność procesu produkcyjnego | Niska | Umiarkowana | Wysoce złożone formy biologiczne i galeniczne |
| Monitorowanie leku sierocego po jego zarejestrowaniu (ocena dodatkowych korzyści/kosztów) | Wykazano niewielkie dodatkowe korzyści | Dodatkowe badania mające na celu znalezienie odpowiedzi na istotne pytania w toku | Dodatkowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku w toku |
| Konsekwencje farmakoekonomiczne leku bez kosztów bezpośrednich | Wpływ na koszty społeczne i koszty pośrednie związane z chorobą | | |
| Dotkliwość choroby | Obniżenie jakości życia | Śmiertelność/ciężka niepełnosprawność w wieku dorosłym | Śmiertelność/ciężka niepełnosprawność w wieku dziecięcym |
| Alternatywna opcja terapeutyczna | Dostępne są podobne opcje terapeutyczne | Dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne jednak oceniany lek oferuje istotną dodatkową korzyść | Nie istnieją żadne alternatywne opcje terapeutyczne |
| Poziom wpływu ocenianego leku na przebieg choroby | Słaby | Średni | Silny |
| Zastosowanie ocenianego leku w innych wskazaniach | Istnieją inne zarejestrowane wskazania dla ocenianego leku | Oceniany lek może być stosowany w innych wskazaniach ale nie są one zarejestrowane | Oceniany lek posiada zastosowanie w jednym wskazaniu w nielicznej grupie chorych |

Inicjatywy opracowania złożonych i rozbudowanych algorytmów, umożliwiających decydom transparentną i holistyczną ocenę wartości dodanej ocenianych leków podjęły się także inne organizacje non – profit. Jedną z nich jest EVIDEM Collaboration, która opracowała bardzo szczegółowy algorytm.⁴⁶ Narzędzie to zostało zwalidowane i wdrożone w kilku krajach (m.in. Holandia, Szwecja, Norwegia), w których obecnie bardzo istotną rolę odgrywa ocena wpływu ewentualnej refundacji na koszty pośrednie i społeczne generowane przez daną chorobę rzadką. Umożliwia to ocenę skutków decyzji refundacyjnych w znacznie szerszej perspektywie farmakoekonomicznej.^{47,48,49,50} Jak podkreślają autorzy opisanych rozwiązań, kluczowymi wartościami, które powinny stanowić podstawę

do ich wdrożenia powinny być: sprawiedliwość, przejrzystość, pragmatyzm i podejmowanie decyzji przy udziale wszystkich stron zainteresowanych.

Innym alternatywnym podejściem do oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich jest wykorzystanie tzw. wskaźników korygujących wartość QALY, co stanowi przejaw poszukiwania rozwiązania pośredniego pomiędzy utylitarnym a egalitarnym podejściem do podziału środków w ochronie zdrowia. Wskazują na to wnioski z systematycznego przeglądu metod oceny leków sierocych stosowanych w Europie, opublikowanego w 2016 r.³⁷ Możliwe rozwiązania postępowania z technologiami sierocymi nieefektywnymi kosztowo w standardowym HTA przedstawiono poniżej (Tab. 3).

Tabela 3. Proponowane przez naukowców rozwiązania dopuszczające wyższy koszt uzyskania dodatkowego roku życia chorego na chorobę rzadką. Źródło: Zelei i wsp. 2016.³⁷

| Rozwiązanie | | Opis |
|-------------|--|---|
| 1 | Wskaźniki korygujące QALY | Korygowanie wartości QALY o wskaźniki korygujące (m.in. chorobowość, dotkliwość choroby dla pacjenta), dzięki którym wartość finalna QALY zostaje podwyższona, zaś wartość ICER obniżona (wyższa efektywność kosztowa). |
| 2 | Kategoryzacja QALY | Przypisanie terapii pacjentów z chorobami rzadkimi priorytetu poprzez kategoryzację QALY. |
| 3 | Określenie drugiego (wyższego) progu opłacalności | Określenie dodatkowego progu efektywności kosztowej dla technologii stosowanych w leczeniu chorób ultraradkich (np. wyższy próg ustalony przez The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w Wielkiej Brytanii). |
| 4 | Specjalne zasady finansowania interwencji przekraczających próg opłacalności | Utworzenie wyodrębnionych budżetów dla technologii przekraczających próg efektywności kosztowej lub dodatkowe ścieżki finansowania przez płatnika. |

Analizując nowoczesne podejścia do refundacji leków sierocych, nie można pominąć rosnącej roli instrumentów podziału ryzyka. W obliczu niewystarczającej ilości badań i wysokiego kosztu wydłużenia życia chorego na chorobę rzadką jaki wiąże się ze stosowaniem tych leków, coraz częściej spotykanym rozwiązaniem jest zawieranie porozumień podziału ryzyka pomiędzy producentem a płatnikiem, polegających na pokryciu przez producenta kosztów terapii pacjentów, u których nie była ona skuteczna. Rozwiązanie takie wymaga rozbudowania infrastruktury informatycznej oraz utworzenia rejestrów szczegółowo monitorujących efekty leczenia chorych. Pomimo wprowadzenia w Polsce w 2012 r. przepisów umożliwiających wdrażanie takich rozwiązań, do tej pory nie zostały one wykorzystane.³⁴

5.4 Zalecenia Komisji Europejskiej

Zgodnie z informacjami opublikowanymi na oficjalnej stronie internetowej Komisji Europejskiej, dotyczącymi polityki UE w obszarze chorób rzadkich, wspólne działania umożliwiają pacjentom i specjalistom z różnych krajów wymianę fachowej wiedzy i nowych informacji.⁵¹ Dotyczą one między innymi:

- poprawy w zakresie wiedzy na temat chorób rzadkich,
- zapewnienia wspólnej kodyfikacji i możliwości właściwego zidentyfikowania chorób rzadkich we wszystkich systemach opieki zdrowotnej,
- wspierania narodowych planów i strategii dla chorób rzadkich w państwach członkowskich,
- wzmocnienia współpracy i koordynacji na szczeblu europejskim,
- tworzenia europejskich sieci referencyjnych łączących ośrodki specjalistyczne,
- wspierania badań w dziedzinie chorób rzadkich;
- oceny praktyk stosowanych obecnie w zakresie badań przesiewowych ludności;
- wspierania organizacji pacjentów.

Na mocy decyzji Komisji Europejskiej w 2009 r. powołany został Komitet Ekspertów UE ds. Chorób Rzadkich, który działa w interesie publicznym i wspiera Komisję w formułowaniu i wprowadzaniu w życie działań wspólnotowych w obszarze chorób rzadkich.⁵² Komitet wspomaga także wymianę doświadczeń i strategii między państwami członkowskimi. Ciało to składa się z przedstawicieli państw członkowskich wyznaczanych przez rządy, przedstawicieli organizacji pacjentów, przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, a także przedstawicieli obecnie lub dawniej realizowanych projektów w dziedzinie rzadkich chorób, finansowanych w ramach programów wspólnotowych w dziedzinie zdrowia. W 2012 r. Komitet Ekspertów UE ds. Chorób Rzadkich (EUCERD) opracował rekomendacje dla krajów członkowskich dotyczące podejmowania decyzji w oparciu o kliniczną wartość dodaną leków stosowanych w chorobach rzadkich.⁵³ Podkreślono w nich rolę wymiany nowych danych dotyczących terapii chorób rzadkich pomiędzy państwami członkowskimi oraz instytucjami unijnymi oraz konieczność dostosowania metodyki oceny leków sierocych do ich specyfiki.

W celu ujednolicenia pomiędzy krajami członkowskimi UE podejścia do oceny leku sierociego, propozycję ramowych kryteriów oceny przygotowała w 2013 r. grupa robocza działająca przy Komisji Europejskiej (*Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products*).⁵⁴ Prosty w zastosowaniu algorytm, który opracowali przedstawiciele krajów członkowskich (*Transparent Value Framework, TVF*) opiera się przede wszystkim na kryteriach takich jak:

- dostępność do alternatywnych opcji terapeutycznych,
- skuteczność porównawcza,
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie,
- poprawa jakości życia,
- stopień niepewności wyników,
- aspekty społeczne.

Instrument ten uzyskał akceptację grupy płatników europejskich (MEDEV). Warto zaznaczyć, że w związku z istotnymi różnicami w metodyce oceny technologii medycznych w krajach członkow-

skich UE, Komisja Europejska podjęła inicjatywę wypracowania wspólnej polityki w zakresie oceny tych technologii, której kierunki zostały określone w dokumencie opublikowanym w 2016 r.⁵⁵

Niezależnie od powyższego, leki stosowane w leczeniu chorób rzadkich pozostają priorytetem Komisji Europejskiej, która podkreśla, że Europa potrzebuje efektywnego wykorzystania innowacyjności w celu zaspokojenia potrzeb społeczeństwa. Z tego względu Unia Europejska nieustannie podejmuje inicjatywy mające stymulować rozwój takich leków. Przykładem jest program Horizon 2020, który jest największym unijnym funduszem wspierającym badania i innowacje. Jego częścią jest projekt dotyczący nowych terapii dla chorób rzadkich. Unia Europejska w sposób bardzo bezpośredni próbuje wspierać ich rozwój ale warto zwrócić także uwagę na współpracę EMA z amerykańską Agencją Żywności i Leków (U.S Food and Drug Administration, FDA). W dniu 26 września 2016 r. ogłoszono bowiem zawiązanie inicjatywy tych dwóch najważniejszych regulatorów rynku farmaceutycznego, której celem jest szybszy rozwój i optymalizacja zasad rejestracji leków sierocych.⁵⁶ Należy mieć nadzieję, że podejmowane inicjatywy na poziomie unijnym zwiększą liczbę dostępnych leków sierocych, które będą odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby społeczne.



6. Rezolucja Parlamentu w sprawie poprawy dostępu do leków

W dniu 2 marca 2017 r. Parlament Europejski (PE) wydał rezolucję w sprawie unijnych możliwości zwiększenia dostępu do leków (2016/2057(INI)).⁵⁷ W rezolucji podkreślono, że ocena technologii medycznych powinna być procesem multidyscyplinarnym, uwzględniającym dane medyczne, społeczne, farmakoekonomiczne i etyczne, dotyczące korzystania z nowej technologii z zastosowaniem wysokich standardów. W celu opracowania bezpiecznej i skutecznej polityki zdrowotnej ocena ta powinna być prowadzona w sposób systematyczny, niezależny i obiektywny, powtarzalny i przejrzysty. Zaznaczono także, że cena leku powinna pokrywać koszt opracowania i produkcji leku oraz powinna odpowiadać:

- konkretnej sytuacji gospodarczej państwa, w którym lek jest wprowadzany do sprzedaży;
- terapeutycznej wartości dodanej, jaką lek niesie ze sobą dla chorych;
- gwarantować dostępność dla chorych, stałość opieki zdrowotnej i nagrodę za innowacyjność.

PE uznał, że główne czynniki, które należy uwzględnić przy ustalaniu cen leków to prawdziwa terapeutyczna wartość dodana leku, skutki społeczne, koszty i korzyści kliniczne, wpływ na budżet płatnika oraz skuteczność z punktu widzenia systemu publicznej opieki zdrowotnej. W rezolucji zwrócono uwagę, że nawet w przypadku znacznej wartości dodanej nowego leku, jego cena nie może być na tyle wysoka, by utrudniać jego stałą dostępność w UE. Ponadto w swoim stanowisku PE wezwał Komisję Europejską między innymi do:

- jak najszybszego opracowania wspólnego europejskiego systemu oceny leków bazującego na jednolitych dla wszystkich krajów kryteriach;
- opracowania europejskiego systemu klasyfikacji poziomu terapeutycznej wartości dodanej leku;
- zdefiniowania terminu „niezaspokojona potrzeba medyczna”,
- dostarczenia wskazówek dotyczących priorytetowych niezaspokojonych potrzeb medycznych;
- oceny istniejących programów zachęt dla przemysłu, ułatwiających opracowywanie skutecznych, bezpiecznych i przystępnych leków na rzadkie choroby w porównaniu z najlepszymi dostępnymi rozwiązaniami alternatywnymi,
- zapewnienia odpowiednich zachęt dla przemysłu do rozwoju nowych leków sierocych, bez zniechęcania do innowacji w tym obszarze,
- rozwoju europejskiego rejestru chorób rzadkich i ośrodków referencyjnych.



7. Algorytm oceny wartości leku stosowanego w chorobie rzadkiej

Na tle wielopłaszczyznowej problematyki dotyczącej opieki nad chorymi na choroby rzadkie należy wyodrębnić zagadnienie optymalnej oceny wartości leków stosowanych w leczeniu tych chorób. Ocena ta powinna pozwolić na wyselekcjonowanie leków oferujących największą terapeutyczną wartość dodaną w celu objęcia ich finansowaniem i udostępnienia najbardziej potrzebującym chorym. W świetle licznych trudności pojawiających się w przypadku standardowej oceny opłacalności stosowania leków zarejestrowanych do leczenia chorób rzadkich, w ostatnich latach rośnie liczba państw, w których wprowadzono specjalne algorytmy kompleksowej oceny takich leków (ang. Multi Criteria Decision Analysis, MCDA). W Polsce rozwiązanie to nie było dotąd wykorzystywane.

Na potrzeby scharakteryzowania zasady działania oraz roli algorytmu służącego ocenie wartości dodanej leku stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej, szczegółowej analizie poddano algorytmy zalecane przez instytucje pożytku publicznego w Europie, na świecie oraz algorytmy oceny stosowane przez agencje rządowe w innych krajach. Kluczowym założeniem, o które opierały się prace większości autorów było opracowanie kryteriów, cechujących się mierzalnością i posiadających indywidualną wagę punktową przypisaną przez decydenta, spójną z przyjętymi priorytetami w zakresie polityki zdrowotnej rządu. W oparciu o odnalezione w literaturze przedmiotu opisy algorytmów (MCDA) stosowanych w innych krajach, na potrzeby obecnego opracowania przygotowano modelowy algorytm (Załącznik 1).^{7,35,58,45,46,47,48} Obejmuje on kryteria oceny leku, które pogrupowano w domeny analogicznie do rozwiązań przyjętych w innych krajach. Przyjęto, że kryteria w każdej z domen powinny być kompletne i wносить unikalny wkład do oceny wartości danej technologii lekowej. Podobnie jak w algorytmach przyjętych w innych krajach, na potrzeby niniejszego modelowego algorytmu zaplanowano, że w ramach oceny ilościowej do każdego kryterium przypisana zostanie przez Ministerstwo Zdrowia odpowiednia waga punktowa, odzwierciedlająca istotność kryteriów z perspektywy polityki zdrowotnej realizowanej przez rząd. W ramach oceny jakościowej algorytm szacuje wpływ kryteriów trudnych do określenia ilościowego na wartość dodaną ocenianego leku (Załącznik 1). W konsekwencji modelowy algorytm obejmuje 8 domen, które opisano poniżej.

- Chorobowość – analogicznie do algorytmów stosowanych w innych krajach wyróżniono w tej domenie 3 zakresy chorobowości.
- Dotkliwość choroby dla chorego – w obrębie tej domeny wyróżniono 4 kryteria odzwierciedlające poziom obciążenia pacjenta chorobą.
- Poziom innowacyjności – domena ta obejmuje 5 poziomów odzwierciedlających prezentowaną przez oceniany lek innowacyjność technologiczną (bez uwzględnienia dodatkowych wartości klinicznych, które oceniane są w odrębnej domenie).

- Korzyść terapeutyczna – domena ta odnosi się do skuteczności i bezpieczeństwa oferowanych przez oceniany lek względem refundowanego standardu postępowania. Domena ta obejmuje 6 kryteriów. W sytuacji, kiedy korzyść terapeutyczna leku jest dyskusyjna (brak dowodów na równoważną skuteczność w stosunku do dostępnego już leczenia) przyznawana jest najniższa waga punktowa.
- Poziom niepewności dowodów naukowych – domena ta odnosi się do siły dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii, które zostały dotychczas opublikowane. Im wyższa jest siła dowodu naukowego tym niższa niepewność towarzyszy wynikom badań. W domenie tej wyróżniono 3 poziomy niepewności.
- Konsekwencje farmakoekonomiczne – analogicznie do opracowanych w innych krajach algorytmów domena ta odnosi się do całkowitego wpływu farmakoekonomicznego ocenianego leku i obejmuje 3 kryteria (koszt terapii rocznej, redukcja kosztów ponoszonych przez ubezpieczycieli publicznych w związku z analizowaną chorobą, redukcja kosztów pośrednich możliwa do uzyskania dzięki objęciu ocenianego leku finansowaniem).
- Alternatywa terapeutyczna – analogicznie do większości opisanych w literaturze algorytmów zadaniem tej domeny jest określenie czy oceniana technologia rozwiązuje problem niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. *unmet medical need*) w określonej grupie chorych. Domena obejmuje 3 kryteria.
- Zastosowanie w innych wskazaniach – domena, której zadaniem jest określenie czy oceniany lek stosowany jest również w innych wskazaniach (niż analizowana choroba rzadka) co umożliwia producentowi większą stopę zwrotu z inwestycji. W przypadku stosowania leku w kilku wskazaniach uzasadniona staje się większa presja cenowa płatnika podczas negocjacji cenowych. Domena obejmuje 3 kryteria.

Dla zachowania przejrzystości procesu oceny leku stosowanego w chorobie rzadkiej, właściwe wartości punktowe dla ocenianych leków powinna określać odpowiednia komisja funkcjonująca w strukturze resortu zdrowia (Zespół ds. Chorób Rzadkich?). Wartość dodana ocenianego leku wyznaczana jest w oparciu o sumaryczną liczbę punktów uzyskanych dla każdego z kryteriów. Następnie decydent podejmuje decyzje o finansowaniu ocenianego leku z uwzględnieniem wyniku uzyskanego w algorytmie. W pierwszej kolejności finansowanie uzyskać powinny leki, które osiągnęły najwyższe wyniki w algorytmie (oferują najwyższą wartość dodaną), aż do wyczerpania odrębnego budżetu przeznaczonego na te leki. Mając na uwadze, że opisany algorytm opracowano jako modelowy, może stanowić on punkt wyjścia do merytorycznej dyskusji środowisk eksperckich oraz właściwych instytucji, ukierunkowanej na wypracowanie finalnej wersji narzędzia wspierającego podejmowanie decyzji dotyczących nowych technologii terapeutycznych stosowanych u chorych na choroby rzadkie.

Prezentowany w tym opracowaniu modelowy algorytm (Załącznik 1) umożliwiający holistyczną ocenę wartości dodanej leku stosowanego w chorobie rzadkiej został oparty na wzorcowych analizach wielokryterialnych (MCDA) opisanych w literaturze i zaleceniach eksperckich grup roboczych. Podejście takie rekomendowane jest również przez Światową Organizację Zdrowia (WHO).⁵⁹

8. Perspektywy wdrożenia Narodowego Programu Leczenia Chorób Rzadkich

W związku z koniecznością systemowego rozwiązania problemu szczególnych potrzeb chorych cierpiących na choroby rzadkie, w lipcu 2008 r. Minister Zdrowia powołał Zespół ds. Chorób Rzadkich. Zespół ten został ustanowiony jako ciało opiniodawczo-doradcze, którego głównym celem było wypracowanie rozwiązań zapewniających dostęp do informacji, diagnostyki, terapii i opieki dla wskazanej grupy chorych. Wśród licznych zadań Zespołu znalazły się między innymi:

- proponowanie kierunków polityki w zakresie opieki i terapii chorych na choroby rzadkie;
- opracowywanie i proponowanie rozwiązań opartych na dowodach naukowych, precyzyjnie określających zasady na jakich zapewnia się obywatelom równy dostęp do informacji, diagnostyki, terapii oraz opieki;
- opracowywanie opartych na dowodach naukowych przejrzystych kryteriów finansowania ze środków publicznych innowacyjnych technologii lekowych;
- prowadzenie działań służących i dążących do zapewnienia podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej chorym na choroby rzadkie, w szczególności poprzez wskazywanie właściwych rozwiązań problemów powstałych przy realizacji opieki i terapii chorych z chorobami rzadkimi;
- wspieranie bezpiecznych i skutecznych metod leczenia w obszarze terapii chorób rzadkich;
- opracowywanie informacji lub stanowisk dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób rzadkich oraz przekazywanie ich Zespołowi ds. Gospodarki Lekami.

W skład Zespołu weszli przedstawiciele wielu instytucji publicznych (w tym Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego) oraz zainteresowanych stron (przedstawiciele środowisk pacjenckich, przedstawiciele przemysłu, reprezentujący firmy zajmujące się obrotem lub wytwarzaniem produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób rzadkich), czy też eksperci praktyki klinicznej w zakresie leczenia pacjentów z chorobami rzadkimi oraz etyk.^{60,61}

Jednocześnie w związku z potrzebą zorganizowanego i kompleksowego podejścia do rozwiązania problemów chorych na choroby rzadkie i ich rodzin, środowisko pacjentów zainicjowało dodatkowe działania. Z inicjatywy Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich w 2011 r. powstał dokument kierunkowy określający ramy Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich na lata 2013-2017. Założenia te zostały przedstawione Zespołowi ds. Chorób Rzadkich na jego posiedzeniu w dniu 17 kwietnia 2012 r.^{62,63} W ramach prac Zespołu pod koniec 2012 r. przygotowano dokument pt. „Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – mapa drogowa”, który wskazywał działania, które należy podjąć aby poprawić organizację opieki nad osobami cierpiącymi na choroby rzadkie w Polsce. Autorzy podnieśli między innymi:

- kwestie utrudnionego dostępu do diagnostyki chorób rzadkich, w tym badań przesiewowych i testów genetycznych,
- konieczność utworzenia systemu ośrodków referencyjnych,
- konieczność rozwoju skoordynowanej opieki medycznej nad pacjentami z chorobami rzadkimi,
- potrzebę rozwoju zintegrowanego systemu wsparcia społecznego dla pacjentów i ich rodzin.
- potrzebę utworzenia centralnego rejestru chorób rzadkich,
- potrzebę zmiany metodyki oceny efektywności kosztowej leków sierocych.

Zgodnie z przedstawionym harmonogramem ostateczna wersja Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich miała zostać opracowana do marca 2013 r., zaś jego przyjęcie miało nastąpić w lutym 2014 r.^{64,65}

Zarówno harmonogram jak i zalecenia Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02) nie zostały zrealizowane do czasu zakończenia niniejszego opracowania. Kwestia ta była przedmiotem wielu zapytań i interpelacji poselskich kierowanych do Ministra Zdrowia w okresie ostatnich kilku lat. W marcu 2014 r. w odpowiedzi na interpelację poselską Minister Zdrowia wskazał, iż „*priorytetem [dotychczasowej] polityki zdrowotnej w zakresie chorób rzadkich było zapewnienie pacjentom dostępu do terapii lekowych*” przypominając, że „*w dniu 7 listopada 2013 r. został powołany nowy przewodniczący Zespołu, który przy udziale specjalistów i organizacji pacjenckich analizuje ww. obszary pod kątem możliwości podjęcia konkretnych działań o charakterze legislacyjnym lub organizacyjnym. Za priorytet w działaniach uznano zapewnienie osobom z chorobami rzadkimi równego dostępu do świadczeń zdrowotnych*”. Minister Zdrowia poinformował, że termin wejścia w życie Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich jest uzależniony od ustaleń Zespołu.⁶⁶

Po upływie niemal 8 lat od czasu powołania pierwszego Zespołu, Minister Zdrowia powołał nowy Zespół ds. Chorób Rzadkich (zarządzenie Ministra Zdrowia z 29 lutego 2016 r.). Do jego głównych zadań należało opracowanie projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich oraz przygotowanie rozwiązań w zakresie informacji, diagnostyki oraz opieki i terapii osób z chorobami rzadkimi.⁶⁷ Zespół ten zakończył prace z dniem 30 listopada 2016 r.⁶⁸ W lutym 2017 r. w odpowiedzi na interpelację poselską Minister Zdrowia poinformował, że zakończenie prac resortu nad Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich przewidywane jest na koniec 2017 r. Zaplanowano także przekazanie ostatecznej wersji projektu Radzie Ministrów w celu nadania projektowi formy dokumentu rządowego.⁶⁹ Przedstawiciele ministerstwa zdrowia deklarowały termin zakończenia prac potwierdzili również w kilku innych odpowiedziach na zapytania i interpelacje poselskie, wyjaśniając, że przyjęcie projektu będzie wymagało współpracy międzyresortowej, w związku z czym zostanie on skierowany do Kancelarii Prezesa Rady Ministrów.^{70,71,72}

Pomimo podejmowanych prób wprowadzenia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich zarówno w Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007-2015 jak i w Narodowym Programie Zdrowia na lata 2016-2020, nie zaadresowano problemu braku rozwiązań systemowych dedykowanych chorym na choroby rzadkie.^{73,74} Kwestią opóźnienia w przyjęciu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich zajmował się również Rzecznik Praw Obywatelskich (RPO), który w piśmie z dnia 7 czerwca 2017 r. (znak: V.7013.63.2014.EO) podsumował otrzymane wcześniej od Ministra Zdrowia informacje i zwrócił się z prośbą o wskazanie: „czy zakończyły się już prace Zespołu ministerialnego nad Narodowym planem dla chorób rzadkich i kiedy Plan ma szansę zostać wdrożony?”⁷⁵ W odpowiedzi Podsekretarz Stanu w Ministerstwie Zdrowia pan Zbigniew Król poinformował, iż: „w Ministerstwie Zdrowia został przygotowany projekt dokumentu pn.: „Plan dla chorób rzadkich. Działania operacyjne na lata 2017-2019”, który ma na celu całościowe uregulowanie wsparcia dla osób cierpiących na choroby rzadkie oraz ich rodzin. Realizacja zaplanowanych działań ułatwi dostęp do kompetentnej i kompleksowej opieki medycznej, zwłaszcza w ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem oraz możliwościami diagnostycznymi i terapeutycznymi. W ramach ww. planu, została wypracowana lista koniecznych do przeprowadzenia działań wraz ze sposobem i harmonogramem ich realizacji, które ma na celu m.in. wzmocnienie kształcenia studentów kierunków, aktualizację wiedzy wśród personelu medycznego, a także zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat chorób rzadkich.” W świetle powyższego, nowy Plan dla chorób rzadkich uwzględnia analogiczne aspekty jak te wskazane w Narodowym Planie dla Chorób Rzadkich – mapie drogowej, przygotowanej w 2012 r. Ponadto we wspomnianym piśmie, Ministerstwo Zdrowia informuje, iż realizacja opracowanego planu będzie wymagała „zaangażowania i współpracy Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Ministerstwa Edukacji Narodowej, Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, a także utworzonej w przyszłości Agencji ds. Jakości w Ochronie Zdrowia i Bezpieczeństwa Pacjentów oraz przyszłego instytutu naukowo-badawczego w dziedzinie medycyny rodzinnej.” Podano również, iż projekt planu skierowano do konsultacji wewnętrznych w Ministerstwie Zdrowia.⁷⁶

22 czerwca 2017 r. zawiązała się inicjatywa „Polska dla chorób rzadkich”, skupiająca specjalistów z wielu dziedzin, lekarzy, naukowców, liderów organizacji pacjenckich oraz przedstawicieli przemysłu. Grupa opracowała stanowisko, w którym zdefiniowała filary pilnych działań na rzecz poprawy sytuacji osób z chorobami rzadkimi. Inicjatywa jest reakcją na trwające od lat opóźnienia w zakresie wprowadzania rozwiązań systemowych wobec chorych na choroby rzadkie w Polsce. Przekazane Ministerstwu Zdrowia oraz Kancelarii Prezesa Rady Ministrów postulaty obejmowały m.in. pilne przyjęcie Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, opartego na fundamentach przedstawionych w apelu.⁷⁷ W toku dialogu z resortem zdrowia udostępniony został przez ministerstwo projekt dokumentu pt. „Plan dla chorób rzadkich. Działania operacyjne na lata 2017-2019”.⁷⁸

Wśród istotnych propozycji zawartych w projekcie na uwagę zasługują:

1. Przygotowanie do dnia 30 października 2018 r. projektu nowej ustawy o wsparciu pacjentów z chorobami rzadkimi i ich rodzin (na wzór ustawy z dnia 4 listopada 2016 r. o wsparciu kobiet w ciąży i rodzin „Za życiem”, z uwzględnieniem opieki długoterminowej).
2. Skrócenie do dnia 31 maja 2018 r. czasu od decyzji refundacyjnej do realnego dostępu do leku (zagwarantowanie dostępu do leku najpóźniej do 3 miesięcy po ogłoszeniu obwieszczenia refundacyjnego).
3. Wprowadzenie do dnia 31 października 2018 r. nowej kategorii refundacyjnej, dedykowanej pacjentom z chorobami rzadkimi, dotyczącej podstawowych leków wspomagających (przeciwpadaczkowych, przeciwbólowych, uspokajających, sterydów itd.) oraz podstawowych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. Nowelizacja ustawy powinna uwzględniać kryteria inne niż sama diagnoza, np.: zaawansowanie choroby, stan pacjenta, ORPHA-kod.
4. Opracowanie do dnia 1 maja 2019 r. listy leków „Choroby rzadkie+”, obejmującej podstawowe leki wspomagające i objawowe (przeciwpadaczkowe, przeciwbólne, uspokajające, sterydy itd.) oraz podstawowe środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne.
5. Umożliwienie finansowania przez NFZ świadczeń udzielonych tzw. młodym dorosłym przez ośrodki pediatryczne na podstawie ORPHA-kodu oraz kodu ICD-10.
6. Propozycja powołania oddzielnego samodzielnego stanowiska ds. chorób rzadkich w ramach Departamentu Organizacji Ochrony Zdrowia, która jednocześnie pełniłaby funkcję sekretarza Zespołu ds. Chorób Rzadkich.
7. Wprowadzenie programów umożliwiających zastosowanie skutecznych leków, które nie zostały jeszcze zarejestrowane w UE (tzw. *compassionate use*).
8. Stworzenie systemu monitorowania epidemiologii, diagnostyki i terapii chorób rzadkich z uwzględnieniem wykorzystania przez NFZ klasyfikacji ORPHA-kod. Uzupelnienie wykazu świadczeń gwarantowanych o klasyfikację ORPHA-kod.
9. Analiza danych i publikacja raportu Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla chorób rzadkich.
10. Określenie do dnia 15 kwietnia 2019 r. kryteriów dla ośrodków referencyjnych oraz centrów wiedzy eksperckiej, zabezpieczających opiekę medyczną pacjentom z chorobami rzadkimi.
11. Wprowadzenie do dnia 15 kwietnia 2018 r. chorób rzadkich do obszaru działań Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Zgodnie z informacjami zawartymi w przygotowanym przez ministerstwo zdrowia projekcie, ma on charakter operacyjny i opisuje działania zaplanowane na lata 2017-2019. Na 2019 r. planowana jest analiza realizacji planu oraz jego aktualizacja na kolejne lata. Opracowanie projektu wychodzi naprzeciw zaleceniom Rady UE, ale przede wszystkim stwarza możliwości wprowadzenia i realizacji kompleksowej opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi. Należy jednak zaznaczyć, że projekt nie proponuje żadnych zmian w zakresie oceny i mechanizmów finansowania innowacyjnych terapii dedykowanych tej grupie chorych.

9. Wnioski

Choroba Fabry'ego stanowi przykład nieuleczalnej choroby ultrazadkowej. Podobnie jak w przypadku innych ultrazadkowych chorób metabolicznych konsekwencjami urodzenia się z chorobą Fabry'ego są dla chorego i jego rodziny istotne problemy związane z odpowiednią diagnostyką i dostępem do nowoczesnego leczenia, które pozwala na złagodzenie objawów choroby i wydłużenie życia. Postępowanie kliniczne z chorymi na chorobę Fabry'ego obejmuje działania profilaktyczne, postępowanie objawowe oraz nowoczesną enzymatyczną terapię zastępczą, która w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia nie jest w Polsce gwarantowana. **W konsekwencji wśród krajów Unii Europejskiej, Polska pozostaje jedynym, który nie zapewnia dostępu do enzymatycznej terapii zastępczej w ramach środków publicznych.**

Udostępniony przez ministerstwo zdrowia projekt dokumentu pt. „Plan dla chorób rzadkich. Działania operacyjne na lata 2017-2019” budzi nadzieję na długo oczekiwane przez środowisko pacjentów kompleksowe wdrożenie efektywnej polityki zdrowotnej względem problemu chorób rzadkich. Jednocześnie projekt nie proponuje systemowych rozwiązań, które mogłyby umożliwić poprawę dostępu chorych do enzymatycznej terapii zastępczej. W tym kontekście oraz w związku z planowaną w Polsce nowelizacją przepisów regulujących zasady refundacji leków, szczególnego znaczenia nabiera dialog z udziałem wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia, dotyczący optymalnych dla chorych rozwiązań uwzględniających możliwości płatnika publicznego. Obowiązująca obecnie w Polsce, sprawiedliwa w swoich założeniach, ocena efektywności kosztowej w systemie ochrony zdrowia oparta o koszt jednostki QALY nie przewiduje sytuacji szczególnych, w których jak wskazują dowody naukowe, metodyka ta posiada swoje ograniczenia. Znalazło to odzwierciedlenie w efektywnych, nowoczesnych rozwiązaniach wprowadzanych przez kraje rozwinięte, zgodnych z zaleceniami grupy roboczej ds. dostępu do leków sierocych przy Komisji Europejskiej (Working Group on Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal).⁷⁹ Przykładem takich rozwiązań są: analiza wielokryterialna (MCDA) oraz bezpieczniejsze dla płatników mechanizmy finansowania (m.in. wyodrębnione budżety dedykowane finansowaniu leków ultrasierocych, programy uwzględniające podział ryzyka czy międzynarodowe grupy zakupowe). Jak podkreślają międzynarodowe ciała eksperckie, kluczowymi wartościami, które powinny stanowić podstawę do wdrożenia nowoczesnych rozwiązań systemowych dedykowanych bardzo rzadko występującym schorzeniom powinny być: sprawiedliwość, przejrzystość, pragmatyzm i podejmowanie decyzji przy udziale wszystkich stron zainteresowanych. W świetle ostatnich, proponowanych przez rząd zmian legislacyjnych wydaje się, że nową, istotną rolę w procesie podejmowania decyzji o udostępnieniu chorym innowacyjnej metody leczenia będzie odgrywała także opinia ministerstwa rozwoju, w zakresie oceny działalności inwestycyjnej producenta leku na terytorium RP.

Istnieje wiele powodów, dla których problematyka związana z udostępnianiem chorym nowych terapii, ich oceną farmakoekonomiczną i finansowaniem, staje się coraz bardziej widoczna we współczesnych systemach opieki zdrowotnej. W szczególności dotyczy to leków, które znajdują zastosowanie w terapii bardzo rzadkich chorób o ciężkim przebiegu i zagrażających życiu skutkach zdrowotnych. Określony w Polsce w 2016 r. kierunek reformy wskazywał na wysoki priorytet jaki dla rządu stanowił większy dostęp chorych na tego typu schorzenia do nowoczesnej farmakoterapii. Skierowany do konsultacji społecznych we wrześniu 2016 r. projekt nowelizacji przepisów ustawowych przewidywał, w przypadku wskazań ultrazadkich (stan kliniczny występujący nie częściej niż u 1 osoby na 50 000), odstąpienie od oceny farmakoekonomicznej leku nieposiadającego refundowanego odpowiednika, co stanowiło radykalną zmianę w dotychczasowej polityce lekowej państwa.⁸⁰ Pomimo licznych deklaracji przedstawicieli resortu, do końca 2017 r. wskazana nowelizacja ustawy nie weszła w życie. Dlatego mając na względzie istotne opóźnienie Polski w stosunku do innych krajów UE w zakresie wdrażania nowoczesnej polityki wobec problemu chorób rzadkich, należy podjąć pilne działania, które umożliwią również chorym na chorobę Fabry'ego leczenie zgodne z zaleceniami towarzystw naukowych.

Mając nadzieję, że poprawa dostępu chorych na choroby rzadkie do nowoczesnej farmakoterapii nadal stanowi jeden z priorytetów zdrowotnych dla rządu, niezbędne jest poszukiwanie takiego podejścia, dzięki któremu enzymatyczna terapia zastępcza stanowiąca standard leczenia niemal we wszystkich krajach UE, zostanie udostępniona również polskim chorym na chorobę Fabry'ego.



10. Załączniki

Załącznik 1

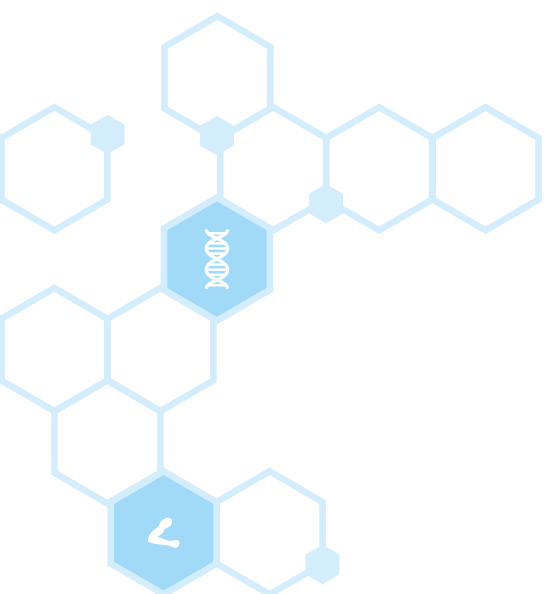
Propozycja algorytmu oceny wartości dodanej leku stosowanego w chorobie rzadkiej. Źródło: Opracowanie własne na podstawie wytycznych międzynarodowych i zaleceń Komisji Europejskiej.

| | Domena | Kryteria | Waga punktowa | |
|---|--------|---------------------------------------|---|--|
| Wartość dodana leku stosowanego w chorobie rzadkiej | 1 | Chorobowość | < 1:200.000 | |
| | | | 1:20.000 – 1:200.000 | |
| | | | 1:2000 – 1:20.000 | |
| | 2 | Dotkliwość choroby dla chorego | Choroba zagrażająca życiu o przebiegu ostrym | |
| | | | Choroba zagrażająca życiu o przebiegu przewlekłym | |
| | | | Choroba niezagrażająca życiu o przebiegu ostrym | |
| | | | Choroba niezagrażająca życiu o przebiegu przewlekłym | |
| | 3 | Poziom innowacyjności ocenianego leku | Oceniany lek jest pierwszą zarejestrowaną w Polsce (UE) interwencją terapeutyczną przeznaczoną do leczenia chorych na analizowaną chorobę rzadką. | |
| | | | Oceniany lek jest pierwszą zarejestrowaną w Polsce (UE) opcją farmakologiczną przeznaczoną do leczenia chorych na analizowaną chorobę rzadką, którzy dotychczas byli leczeni metodami niefarmakologicznymi. Oceniany lek oferuje chorym istotną klinicznie wartość dodaną względem tych metod. | |
| | | | Oceniany lek stanowi kolejną opcję farmakologiczną jednak posiada całkowicie nowy mechanizm działania oferujący chorym istotną klinicznie wartość dodaną. | |
| | | | Oceniany lek należy do zarejestrowanej już w Polsce (UE) grupy produktów leczniczych, która charakteryzuje się tym samym mechanizmem działania jednak pozostałe leki zarejestrowane są do leczenia innych jednostek chorobowych. | |
| | | | Oceniany lek należy do zarejestrowanej już w Polsce (UE) grupy produktów leczniczych, która charakteryzuje się tym samym mechanizmem działania i nie oferuje chorym istotnej dodatkowej korzyści terapeutycznej, lub oceniany lek jest przedstawicielem nowej grupy produktów leczniczych ale nie oferuje chorym istotnej dodatkowej korzyści terapeutycznej. | |

| | Domena | Kryteria | Waga punktowa | |
|---|------------------------------------|---|---|--|
| Wartość dodana leku stosowanego w chorobie rzadkiej | 4 | Korzyść terapeutyczna ocenianego leku względem refundowanego standardu postępowania | Oceniany lek wykazuje znaczącą dodatkową korzyść terapeutyczną u większości chorych, kwalifikujących się do leczenia zgodnie z ChPL | |
| | | | Oceniany lek wykazuje znaczącą dodatkową korzyść terapeutyczną w wąskiej podgrupie chorych spośród kwalifikujących się do leczenia zgodnie z ChPL | |
| | | | Oceniany lek wykazuje umiarkowaną dodatkową korzyść terapeutyczną u większości chorych kwalifikujących się do leczenia zgodnie z ChPL | |
| | | | Oceniany lek wykazuje umiarkowaną dodatkową korzyść terapeutyczną jedynie w wąskiej podgrupie chorych spośród kwalifikujących się do leczenia zgodnie z ChPL | |
| | | | Oceniany lek stanowi dodatkową opcję terapeutyczną i oferuje zasadniczo podobną korzyść terapeutyczną co refundowany standard postępowania terapeutycznego | |
| | | | Korzyść terapeutyczna ocenianego leku jest dyskusyjna – brak przekonujących dowodów na to, że ma równoważne działanie w stosunku do refundowanego już leczenia | |
| | 5 | Poziom niepewności w zakresie skuteczności | Opublikowano w pracy pełnotekstowej finalne wyniki badania klinicznego, w którym lek oceniano za pomocą klinicznie istotnych punktów końcowych. | |
| | | | Opublikowano w pracy pełnotekstowej wyniki badania klinicznego, w którym lek oceniano za pomocą właściwie dobranych zastępczych punktów końcowych. | |
| | | | Opublikowano w pracy pełnotekstowej finalne wyniki badania klinicznego, w którym lek oceniano za pomocą złożonego punktu końcowego, którego komponenty charakteryzują się zróżnicowaną istotnością kliniczną dla chorych. | |
| | | | Udostępniono obiecujące wyniki ale nie opublikowano w pracy pełnotekstowej finalnych danych z badania klinicznego (dostępny jedynie abstrakt i/lub doniesienie konferencyjne). | |
| | 6 | Konsekwencje farmako-ekonomiczne | Koszt terapii rocznej ocenianym lekiem który ma być poniesiony przez płatnika (w tym koszty związane z badaniami). | |
| | | | Redukcja kosztów ponoszonych przez ubezpieczycieli (ZUS, KRUS) w związku z analizowaną chorobą (w tym koszty związane z opieką) możliwa do uzyskania dzięki objęciu ocenianego leku finansowaniem. | |
| | | | Redukcja kosztów pośrednich możliwa do uzyskania dzięki objęciu ocenianego leku finansowaniem. | |
| | 7 | Alternatywna opcja terapeutyczna | Nie istnieją żadne alternatywne opcje terapeutyczne. | |
| | | | Dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne jednak oceniany lek oferuje istotną dodatkową korzyść kliniczną. | |
| | | | Dostępne są opcje terapeutyczne o podobnej skuteczności. | |
| | 8 | Zastosowanie ocenianego leku w innych wskazaniach | Oceniany lek posiada zastosowanie w jednym niszowym wskazaniu. | |
| | | | Istnieją inne zarejestrowane wskazania dla ocenianego leku | |
| | Sumaryczna wartość punktowa | | | |

11. Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Zróźnicowanie objawów choroby Fabry'ego | 10 |
| Rysunek 2. Schemat dziedziczenia choroby Fabry'ego | 11 |
| Rysunek 3. Porównanie liczby zdiagnozowanych chorych na chorobę Fabry'ego w krajach europejskich. Źródło: Stowarzyszenie chorych na chorobę Fabry'ego | 14 |
| Rysunek 4. Liczba wniosków o przyznanie statusu (desygnacji) leku sierocego, pozytywne i negatywne opinie EMA oraz decyzje Komisji Europejskiej w sprawie przyznania statusu leku sierocego w latach 2013-2017. Źródło: EMA | 53 |
| Rysunek 5. Pozytywne opinie EMA w procesie dopuszczenia do obrotu: leków niesierocych, leków sierocych, produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP), leków biopodobnych, generycznych oraz pediatrycznych w latach 2013-2017 | 54 |
| Rysunek 6. Leki sieroce zarejestrowane w UE w latach 2000-2015 w podziale na grupy terapeutyczne ATC. Źródło: EMA – Orphan Medicines Figures 2000-2015..... | 54 |





12. Bibliografia

1. http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/councils/docs/drugs_rare_diseases.pdf Dostęp: 31 maja 2018 r.
2. National Academy of Sciences, Institute of Medicine. Profile of rare diseases. In: Field MJ, Boat MF, editors. Rare diseases and orphan products: accelerating research and development. Washington (DC): The Academy; 2013. p. 42. Chapter
3. http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf
4. N. Azie, J. Vincent. Rare diseases: the bane of modern society and the quest for cures. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Sierpień; 92(2): 135-9.
5. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>
6. <http://www.sejm.gov.pl/sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=1480E83F&view=6> Dostęp: 31 maja 2018 r.
7. Projekt ustawy z dnia 21 września 2016 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
8. W. Hughes-Wilson, A. Palma, A. Schuurman, S. Simoens. Paying for the orphan drug system: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012; 7: 74
9. G. Kockaya, A.I. Wertheimer, P. Kilic, P. Tanyeri i wsp. An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. *Value in Health Regional Issues* 2014;47–52.
10. M.Morgane, M.Toumi. Accessto orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review Pharmacoeconomics Outcomes Research*. 2012;12(1):23–9.
11. Z.R.S. Rosenburg-Yunger, A.S. Daar, H. Thorsteinsdottir i wsp. Priority setting for orphan drugs: An international comparison. *Health Policy*. 2011; 100 (1): 25–34.
12. http://www.europlan2017.pl/docs/projekt_plan_dzialan_operacyjnych.pdf
13. A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Wydanie 1. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005. 1304-05.
14. P. Petkow-Dimitrow, A. Undas. Choroba Fabry’ego – przyczyna “uleczalnej” kardiomiopatii przerostowej. *Forum Kardiologów* 2004, 9 (1): 9-15.
15. J.T. Clarke. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 20; 146(6):425-33.
16. S.M. Laaksonen, M. Röttä, S.K. Jääskeläinen i wsp. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol*. 2008; 119: 1365-1372
17. www.fabryfacts.com,
18. M. Bodzioch, K.Lapica-Bodzioch. Kompendium chorób neurogenetycznych - choroba Fabry’ego. www.mp.pl Dostęp: 31 maja 2018 r.
19. Stowarzyszenie rodzin z chorobą Fabry’ego. www.fabry.org.pl
20. http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Zes_Parlamentarny%20-%20Fabry%20SKMBT_22314050710261.pdf Dostęp: 31 maja 2018 r.

21. Biegstraaten M. i wsp. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:36.
22. Rozporządzenie 141/2000/WE, preambuła, par. 1.
23. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141> Dostęp: 31 maja 2018 r.
24. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf Dostęp: 31 maja 2018 r.
25. Art. 3 Rozporządzenia 141/2000/WE.
26. Rozporządzenie Komisji z dnia 27.04.2000 r. ustanawiające przepisy w celu spełnienia kryteriów oznaczania produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych oraz definicje pojęć „podobnego produktu leczniczego” i „wyższości klinicznej” (Dz.U. L 103/5 z 28.04.2000, s. 71, dalej Rozporządzenie (WE) 847/2000).
27. Art. 5 Rozporządzenia 141/2000/WE.
28. Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), EMA/COMP/15893/2009. Final, 2.03.2010.
29. L. Barham. Orphan Medicines: Special Treatment Required. 2012. <http://www.2020health.org/2020health/Publications/publications-2012/Orphan-Drugs.html>. Dostęp: 31 maja 2018 r.
30. M. Putzeist. Marketing Authorization of New Medicines in the EU: Towards Evidence-Based Improvement, Utrecht: Utrecht University Press, 2013, p. 50.
31. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2018/04/WC500248201.pdf Dostęp: 31 maja 2018 r.
32. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf Dostęp: 31 maja 2018 r.
33. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf Dostęp: 31 maja 2018 r.
34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
35. M. Connock, A. Burls, E. Frew i wsp. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006, 10:24.
36. M.F. Drummond, D.A. Wilson, P. Kanavos i wsp. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1):36 – 42.
37. T. Zelei, M.J. Molnár, M. Szegedi . Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:72.
38. G.G. Iskrov, R.D. Raycheva, R.S. Stefanov. Insight into reimbursement decision making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med.* 2013;55 (3-4): 80–6.
39. A.G. Dupont, P.B. Van Wilder. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *British Journal of clinical pharmacology.* 2011; 71(4): 488–96.
40. S.D. Shillcutt i wsp. Cost-Effectiveness in Low- and Middle-Income Countries: A Review of the Debates Surrounding Decision Rules. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 903-917.

41. http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Zes_Parlamentarny%20-%20Fabry%20SKMBT_22314050710261.pdf
Dostęp: 31 maja 2018 r.
42. A.S. Desser, J.A. Olsen, S. Grepperud. Eliciting preferences for prioritizing treatment of rare diseases: the role of opportunity costs and framing effects. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31 (11): 1051–61.
43. C. McCabe, K. Claxton, A. Tsuchiya. Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity? *British Medical Journal* 2005; 331 (7523): 1016–9.
44. W. Linley, D. Hughes. Societal views on NICE, CDF and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Econ*. 2013; 22(8): 948–964.
45. T. Dilla, L. Lizán, S. Paz i wsp. Do new cancer drugs offer good value for money? The perspective of oncologists, payers, patients, and general population. *Value in Health* 17 (2014) A323 – A686.
46. <https://www.evidem.org/the-evidem-collaboration/about-us/>
47. M.M. Goetghebeur, M. Wagner, H. Khoury i wsp. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Mak*. 2012; 32(2):376–88.
48. MCDA for HTA in action: leveraging experience from Europe and Latin America. Panel presented at the Health Technology Assessment International (HTAi) 12th Annual Conference, 15–17 June 2015: Oslo; 2015.
49. M. Wagner, H. Khoury, J. Willet i wsp. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies and Context-Specific Adaptation. *Pharmacoeconomics*. Opublikowano on line: 7 listopada 2015.
50. V. Paris, A. Belloni. Value in pharmaceutical pricing. Paris: OECD Publishing, 2013. OECD Health Working Paper No. 63. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP\(2013\)4&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DELSA/HEA/WD/HWP(2013)4&docLanguage=En) Dostęp: 31 maja 2018 r.
51. https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en Dostęp: 31 maja 2018 r.
52. http://www.eucerd.eu/?page_id=45 Dostęp: 31 maja 2018 r.
53. <http://www.eucerd.eu/?p=1699> Dostęp: 31 maja 2018 r.
54. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7631?locale=pl> Dostęp: 31 maja 2018 r.
55. http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf
Dostęp: 31 maja 2018 r.
56. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/09/news_detail_002609.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 Dostęp: 31 maja 2018 r.
57. Rezolucja Parlamentu Europejskiego z dnia 2 marca 2017 r. w sprawie unijnych możliwości zwiększenia dostępu do leków (2016/2057(INI)).
58. C. Schey, P. F. M. Krabbe, M. J. Postma i wsp. Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:10.
59. World Health Organization Regional Office for Europe: Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research (2015). <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/health-technologies-and-medicines/publications/2015/access-to-new-medicines-in-europe-technical-review-of-policy-initiatives-and-opportunities-for-collaboration-and-research-2015> Dostęp: 31 maja 2018 r.

60. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2008 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw Chorób Rzadkich [Dz. Urz. MZ. rok 2008, Nr 8, poz. 36]
61. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie powołania Zespołu do spraw Chorób Rzadkich [Dz. Urz. MZ. rok 2011, Nr 6, poz. 49]
62. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2013-2017 (<http://www.mz.gov.pl/leczenie/choroby-rzadkie/narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich/>) Dostęp: 31 maja 2018 r.
63. Protokół z II/2012 posiedzenia Zespołu ds. Chorób Rzadkich, które odbyło się w dniu 17 kwietnia 2012r. w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b69751&ms=975&ml=pl&mi=978&mx=0&ma=030821>) Dostęp: 31 maja 2018 r.
64. J.S.Graliński. Zespół ds. Chorób Rzadkich. (2012) Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – mapa drogowa. (http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Narodowy_Plan-RD.pdf) Dostęp: 31 maja 2018 r.
65. J.S.Graliński. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – Mapa Drogowa, seminarium edukacyjne: Innowacje w leczeniu chorób rzadkich, leki sieroce – ocena dostępności w Polsce. Warszawa 2013 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-jacek-gralinskikinarodowy-plan-dla-chorob-rzadkich-mapa-drogowa.pdf> Dostęp: 31 maja 2018 r.
66. Odpowiedź sekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 23544 w sprawie „Narodowego planu dla chorób rzadkich” z dnia 31 grudnia 2013 r. <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=1C8A1114> Dostęp: 31 maja 2018 r.
67. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 lutego 2016 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw chorób rzadkich [Dz. Urz.MZ. 2016.30]
68. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 13338 w sprawie narodowego planu w dziedzinie chorób rzadkich oraz refundacji leku Zavesca <http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=0E651C3D&view=S> Dostęp: 31 maja 2018 r.
69. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 9588 w sprawie leczenia chorób rzadkich z dnia 7 lutego 2017 r. <http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=6B0C9507&view=null> Dostęp: 31 maja 2018 r.
70. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 12026 w sprawie terminu wdrożenia i zakresu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich z dnia 21 kwietnia 2017 r. <http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=7A8AE680&view=S>
71. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 11858 w sprawie Narodowego Programu Leczenia Chorób Rzadkich z dnia 10 kwietnia 2017 r. <http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=5E18C878&view=S> Dostęp: 31 maja 2018 r.
72. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 16746 w sprawie finansowania leczenia pacjentów dotkniętych chorobą Fabry'ego z dnia 26 października 2017 r. <http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/interpelacjaTresc.xsp?documentId=735640260E7697C4C12581E0004E9A29&view=S> Dostęp: 31 maja 2018 r.
73. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. Załącznik do Uchwały Nr 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007 r. http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0020/12494/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf
74. Narodowy Program Zdrowia na lata 2016-2020. Załącznik do Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 4 sierpnia 2016 r. [Dz. Ust. 2016.1492] <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160001492>

75. Strona internetowa RPO: Wystąpienie RPO do Ministra Zdrowia ws. chorób rzadkich- czerwiec 2017 <https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Wyst%C4%85pienie%20do%20Ministra%20Zdrowia%20w%20sprawie%20chor%C3%B3b%20rzadkich%20-%20czerwiec%202017.pdf>
76. Strona internetowa RPO: Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra (pismo znak: 984566.KoM z dnia 31.08.2017) https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Odpowiedz_Ministerstwa_Zdrowia_ws_chorob_rzadkich.pdf
77. <http://www.polskadlachorobrzadkich.pl/materialy/POLSKA%20DLA%20CHOROB%20RZADKICH%202017.pdf>
78. http://www.europlan2017.pl/docs/projekt_plan_dzialan_operacyjnych.pdf
79. M. Gałązka-Sobotka, R. Zysk. Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Uczelnia Łazarskiego. Warszawa 2016.
80. <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12290204>

