

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu

Szczepan Jakubowski

Polityka lekowa dotycząca leków sierocych w wybranych krajach europejskich

Praca doktorska

Promotor: dr hab. Paweł Kawalec, prof. UJ

Kraków, 2024

Streszczenie

Wstęp: Według wytycznych Komisji Europejskiej każde schorzenie występujące rzadziej niż u 5 na 10 000 osób w Unii Europejskiej (UE) jest uznawane za chorobę rzadką. Leki sieroce (ang. orphan drugs, ODs) to leki opracowane specjalnie w celu leczenia rzadkich chorób. Zgodnie z art. 3 Rozporządzenia 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, status leku sierocego w Europie jest przyznawany przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), a dokładniej przez jej Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products, COMP), a następnie zatwierdzany przez Komisję Europejską przed wydaniem zezwolenia na wprowadzenie do obrotu. Lek może przejść autoryzację bez otrzymania dodatkowych warunków albo uzyskać status autoryzacji warunkowej (ang. conditional approval) lub autoryzacji na zasadach wyjątkowych okoliczności (ang. approval under exceptional circumstances). Dodatkowo lekom przysługują również tryby rejestracji, które mogą oznaczać dodatkowe monitorowanie (ang. additional monitoring) i przyspieszoną ocenę (ang. accelerated assessment).

Sprawiedliwy i powszechny dostęp do leczenia dla pacjentów cierpiących na choroby rzadkie stanowi ważny cel polityki lekowej w UE. Istotnym aspektem oceny farmakoterapii zarówno w ramach autoryzacji leku jak i przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych są efekty kliniczne (profil bezpieczeństwa oraz skuteczność) oceniane w ramach badań klinicznych. Natomiast, przeprowadzenie badań klinicznych dla leków sierocych może stanowić wyzwanie ze względu na małą populację chorych, duże obciążenie pacjentów z powodu objawów, trudności zebrania pełnych danych klinicznych, ograniczone dowody naukowe oraz kwestie etyczne (szczególnie w badaniach pediatrycznych). Potencjał badań klinicznych (jakość badań klinicznych, kompletność danych i dowodów klinicznych) dla poszczególnych leków sierocych ma istotny wpływ na decyzje rejestracyjne EMA, ze względu na ryzyko dopuszczenia do rynku nieskutecznych lub potencjalnie niebezpiecznych farmakoterapii. Polityka lekowa w odniesieniu do decyzji rejestracyjnych leków sierocych na terenie Unii Europejskiej jest scentralizowana ale państwa członkowskie mają dużą autonomię w kreowaniu własnych polityk lekowych dotyczących przede wszystkim refundacji. Badania wskazują na znaczne różnice w politykach refundacyjnych między krajami Europy Środkowo-Wschodniej i Europy Zachodniej. Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment; HTA) przeprowadzana przez publiczne instytucje doradcze w poszczególnych krajach stanowi istotne

narzędzie wspierające politykę refundacyjną, pozwalające na racjonalizację decyzji o dostępie do leków. Często analizy oceny technologii medycznych stanowią podstawę do podejmowania decyzji refundacyjnych popartych dowodami naukowymi, również w odniesieniu do leków sierocych. Jednak pozytywne rekomendacje agencji HTA / instytucji doradczych nie zawsze gwarantują uzyskanie refundacji leku. Ocena wpływu różnych aspektów, w tym klinicznych na decyzje refundacyjne nie jest znana, ponieważ nie są dostępne aktualne badania na ten temat. Wyniki takich badań byłyby przydatne ze względu na złożony proces podejmowania decyzji refundacyjnych i potrzebę wypracowania najbardziej efektywnych narzędzi w tym zakresie aplikowanych do krajów zainteresowanych optymalizacją polityk refundacyjnych.

Cel: Celem głównym pracy była ocena polityk lekowych w odniesieniu do leków sierocych w wybranych krajach europejskich. Pierwszy cel szczegółowy stanowił ocenę potencjału badań klinicznych dla leków sierocych w odniesieniu do nadanych przez Europejską Agencję Leków statusów specjalnych (rodzaju autoryzacji i trybów rejestracyjnych). Drugi cel szczegółowy dotyczył oceny aspektów mających wpływ na podejmowanie decyzji refundacyjnych dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich.

Material i metody: Pierwszy etap badania stanowiło przeanalizowanie danych dotyczących badań klinicznych dla leków sierocych z wykorzystaniem szczegółowych informacji uzyskanych z bazy Europejskiej Agencji Leków, zebranych w okresie od sierpnia 2019 r. do czerwca 2020 r. Jednocześnie zebrano również informacje o statusach specjalnych (status autoryzacji warunkowej, status autoryzacji na zasadach wyjątkowych okoliczności, tryb dodatkowego monitorowania i tryb przyspieszonej oceny) dla leków sierocych nadawanych przez Europejską Agencję Leków. Następnie przeanalizowano cechy metodologiczne badań klinicznych przeprowadzonych przed dopuszczeniem na rynek farmaceutyczny danego leku (np. liczbę pacjentów włączonych do badań klinicznych, fazy kliniczne przeprowadzonych badań, wykorzystanie randomizacji, rodzaj kontroli klinicznej [placebo lub aktywny komparator], czas trwania leczenia itp.) dla leków sierocych i oceniono relację pomiędzy tymi cechami a statusem specjalnym uzyskanym na podstawie decyzji rejestracyjnych Europejskiej Agencji Leków. Ponadto przeprowadzono jednoczynnikową analizę związków między tymi cechami metodologicznymi a statusem poszczególnych leków oraz oceniono na ile wybrane cechy metodologiczne badań klinicznych dla poszczególnych leków wpływają na uzyskanie poszczególnych statusów specjalnych nadanych przez Europejską Agencję Leków.

Drugim etapem było zebranie i przeanalizowanie informacji dotyczących polityki refundacyjnej dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich z wykorzystaniem danych uzyskanych dzięki przeprowadzeniu badania ankietowego wśród ekspertów z tych krajów; dodatkowo do analiz pozyskano również dane o wskaźnikach makroekonomicznych dla wybranych krajów. Badanie w grupie krajów Europy Środkowo-Wschodniej przeprowadzono od września 2021 r. do stycznia 2022 r. (okres objęty przeglądem to 2021 r.), i uzyskano informacje dotyczące 9 krajów: Bułgaria (liczba uwzględnionych ekspertów; n=2); Chorwacja (n=1); Czechy (n=1); Estonia (n=1); Litwa (n=1); Polska (n=1); Rumunia (n=2); Słowacja (n=1) i Węgry (n=1). Badanie w grupie krajów Europy Zachodniej (oraz ponownie w Polsce) przeprowadzono od września 2022 r. do września 2023 r. (okres objęty przeglądem to

2022 r.). Odpowiedzi uzyskano od ekspertów z 12 krajów: Austria (n=1); Belgia (n=1); Finlandia (n=1); Francja (n=1); Grecja (n=1); Hiszpania (n=1); Holandia (n=1); Islandia (n=1); Niemcy (n=1); Polska (n=1); Szkocja (n=2) i Włochy (n=1). Po zebraniu danych przeprowadzono analizę opisową i statystyczną. Analiza zebranych danych od ekspertów z poszczególnych krajów umożliwiła porównanie polityk refundacyjnych i procedur z wykorzystaniem oceny technologii medycznych dla leków sierocych. Dane dotyczące liczby leków z pozytywnymi rekomendacjami i refundowanych, w każdym kraju zostały poddane analizie opisowej a następnie oceniono korelacje pomiędzy nimi a wybranymi aspektami: bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej; innych cech klinicznych; dedykowanych legislacji i strategii polityki refundacyjnej; statusu autoryzacji i oznaczenia sierocego EMA; oceny technologii medycznych; progów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) / inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ang. incremental cost utility ratio, ICUR); wskaźników makroekonomicznych oraz rodzajów leków sierocych. Rodzaje leków sierocych wyodrębniono w oparciu o klasyfikację anatomiczno-terapeutyczną substancji chemicznej (ang. Anatomical Therapeutic Chemistry, ATC).

Wyniki: Dla potrzeb przeprowadzenia pierwszego etapu badania zidentyfikowano łącznie 968 badań klinicznych dotyczących leków sierocych. Szanse na otrzymanie statusu autoryzacji warunkowej (ang. conditional approval) dla leków sierocych były niższe w przypadku obecności badań z randomizacją ($p=0,002$) i badań z aktywnym komparatorem dla danego leku ($p=0,010$); natomiast wyższe, gdy leczenie trwało 3-12 miesięcy ($p=0,002$) oraz obserwacja bezpieczeństwa i skuteczności trwała 2-6 miesięcy (odpowiednio $p=0,008$ i $p=0,035$). Prawdopodobieństwo otrzymania statusu autoryzacji na zasadach wyjątkowych okoliczności (ang. approval under exceptional circumstances) obniżało się w przypadku zwiększania się liczebności populacji pacjentów ocenianych w badaniach klinicznych dla danego leku ($p=0,002$); badaniach z randomizacją ($p=0,024$) względem braku randomizacji; z podwójnym zaślepieniem ($p=0,033$) względem jego braku i z aktywnym kooperatorem ($p=0,006$) a brakiem aktywnego komparatora. Natomiast prawdopodobieństwo otrzymania tego statusu autoryzacji było wyższe, gdy efektywność kliniczną dla danego leku oceniono głównie w oparciu o badania kliniczne fazy II/III ($p=0,039$); a czas leczenia wynosił 3-12 miesięcy ($p=0,03$) oraz gdy obserwacja bezpieczeństwa i skuteczności trwała powyżej 6 miesięcy (odpowiednio $p=0,022$ i $p=0,047$).

W drugim etapie badania uzyskano wyniki dla wybranych krajów europejskich dotyczących aspektów refundacyjnych dla leków sierocych. W grupie krajów Europy Środkowo-Wschodniej odsetek refundowanych leków sierocych różnił się między krajami i wahał od 17,7% w Estonii do 49,6% na Węgrzech ($p<0,001$). Leki sieroce posiadające klasyfikację ATC L (przeciwnowotworowe i immunomodulujące) otrzymały największą liczbę pozytywnych rekomendacji refundacyjnych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej (35,2%; $p<0,001$) oraz decyzji o refundacji (42,3%; $p=0,011$) w porównaniu do wszystkich kategorii ATC. Szanse na to, że lek sierocy otrzyma pozytywną rekomendację refundacyjną były mniejsze w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w których wpływ oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej na decyzje refundacyjne był oceniany jako „duży” ($p<0,001$); w których

uwzględniano inne (poza profilem bezpieczeństwa i skutecznością) aspekty kliniczne wpływające na decyzje refundacyjne ($p < 0,001$) i w krajach mających wyższy produkt krajowy brutto (PKB), na mieszkańca ($p = 0,048$). Wykazano również ze prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji refundacyjnej było wyższe w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w których obowiązywały dedykowane lekom sierocym legislacje i strategię polityki refundacyjnej ($p = 0,036$); gdy decyzje refundacyjne zależały od statusu autoryzacji i oznaczenia sierocego EMA ($p < 0,001$); gdy pozytywna rekomendacja (agencji HTA lub instytucji doradczej) gwarantowała refundację ($p < 0,001$) oraz w przypadku leków onkologicznych (ATC L) ($p = 0,034$). Prawdopodobieństwo refundacji leków sierocych było mniejsze w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w których wpływ bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej na decyzje refundacyjne był oceniany jako „duży” ($p = 0,018$); obecne były inne (poza profilem bezpieczeństwa i skutecznością) aspekty kliniczne wpływające na decyzje refundacyjne ($p < 0,001$) a ocena bezpieczeństwa klinicznego była obligatoryjna ($p = 0,004$). Prawdopodobieństwo refundacji leków sierocych wzrastało w krajach o „umiarkowanym” wpływie bezpieczeństwa i skuteczności leków na decyzje refundacyjne ($p = 0,018$); gdy decyzje refundacyjne zależały od statusu autoryzacji i oznaczenia sierocego EMA ($p < 0,001$); gdy pozytywna rekomendacja (agencji HTA lub instytucji doradczej) gwarantowała refundację ($p < 0,001$); w krajach mających wyższe PKB, na mieszkańca ($p = 0,003$) oraz wyższe wydatki na opiekę zdrowotną, na mieszkańca ($p < 0,001$). Najczęstszymi analizami w ramach oceny technologii medycznych dla leków sierocych w grupie krajów Europy Środkowo-Wschodniej były analiza wpływu na budżet oraz analiza kosztów i efektywności.

W grupie krajów Europy Zachodniej odsetek refundowanych leków sierocych był zróżnicowany i wynosił od 23,5% na Islandii do 86,03% w Niemczech ($p < 0,001$). Najlichnieszą grupą leków według klasyfikacji ATC była grupa ATC L ($n = 49$) ($p < 0,001$). Dodatkowo leki sieroce z określonych klasyfikacji ATC (C, L, M, N i R) miały istotnie statystycznie wyższą szansę na pozytywną rekomendację i refundację w krajach Europy Zachodniej. Analiza statystyczna nie wykazała, aby w krajach zachodnioeuropejskich wybrane aspekty (dotyczące profilu bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej; innych cech klinicznych; dedykowanych legislacji i strategii polityk refundacyjnych; wpływu statusu autoryzacji i oznaczenia sierocego EMA; oceny technologii medycznych; ICER/ICUR) były istotnie skorelowane z polityką refundacyjną odnośnie do leków sierocych. Pomimo braku korelacji, opisano różnice w polityce refundacyjnej pomiędzy krajami zachodnioeuropejskimi; ocena bezpieczeństwa klinicznego leków sierocych była obowiązkowa w 10 krajach, opcjonalna w jednym (Włochy) i niewymagana też w jednym (Islandia). Natomiast, ocena skuteczności klinicznej była obligatoryjna w 10 krajach; opcjonalna/informacyjna w jednym kraju (Niemcy) i niewymagana też w jednym kraju (Islandia). Wpływ bezpieczeństwa i skuteczności na decyzje refundacyjne oceniono jako „duży” w 10 krajach; „mały” w jednym (Niemcy) – a w jednym (Islandia) ocena nie była przeprowadzana, ponieważ korzystano z gotowych raportów innych krajów. Najczęstszą analizą przeprowadzaną w ramach oceny technologii medycznych dla leków sierocych krajach Europy Zachodniej była analiza kosztów i efektywności.

Wnioski: Przeprowadzone badanie pozwoliło na dostarczenie brakujących dowodów naukowych w zakresie wpływu różnych aspektów (klinicznych i nieklinicznych) na politykę refundacyjną w wybranych krajach europejskich i wpływu potencjału klinicznego badań dla leków sierocych w procesie decyzyjnym Europejskiej Agencji Leków. Wyniki pozwalają na stwierdzenie, że badania z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem i z aktywnym komparatorem zmniejszają prawdopodobieństwo uzyskania przez lek sierocy statusu specjalnego Europejskiej Agencji Leków. Z kolei badania fazy klinicznej II/III, leczenie trwające nie dłużej niż rok, oraz dłuższy czas obserwacji bezpieczeństwa i skuteczności zwiększyły to prawdopodobieństwo. Po interpretacji części wyników, wydaje się uzasadnione stwierdzenie, że badania kliniczne o niskiej wiarygodności klinicznej (np. bez randomizacji) pozytywnie korelują z prawdopodobieństwem otrzymania statusu specjalnego Europejskiej Agencji Leków. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej o dużym wpływie na decyzje refundacyjne; obowiązkowa ocena bezpieczeństwa klinicznego w procesie refundacji oraz obecność innych aspektów klinicznych zmniejszyły prawdopodobieństwo refundacji leków sierocych. Natomiast, wpływu oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej na decyzje refundacyjne oceniany jako umiarkowany; status autoryzacji i oznaczenie sieroce Europejskiej Agencji Leków oraz zasada mówiąca, że „pozytywna rekomendacja oceny (agencji technologii medycznej lub instytucji doradczej) gwarantuje refundację leku” zwiększały prawdopodobieństwo refundacji leków sierocych. Wykazano, że w zdecydowanej większości uwzględnionych krajów cena technologii medycznych była obowiązkowa, wyjątkowo mogła mieć charakter informacyjny, ale często leki sieroce były refundowane niezależnie od jej wyników/rekomendacji. Najczęściej przeprowadzanym rodzajem analizy w ramach oceny technologii medycznych dla leków sierocych w badanych krajach była analiza kosztów i efektywności. Wyższy wskaźnik produktu krajowego brutto, na mieszkańca i wyższe wydatki na opiekę zdrowotną, na mieszkańca zwiększały prawdopodobieństwo refundacji leków sierocych. Grupy leków wg. klasyfikacji ATC (np. ATC L, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące) były istotnie pozytywnie skorelowane z szansą uzyskania pozytywnej rekomendacji i decyzji refundacyjnej.

Summary

BACKGROUND: According to European Commission guidelines, any condition affecting fewer than 5 in 10,000 people in the European Union (EU) is considered a rare disease. Orphan drugs (ODs) are medicines specifically developed to treat rare diseases. According to Article 3 of Regulation 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, orphan drug designation in Europe is granted by the European Medicines Agency (EMA), more specifically by its Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), and then approved by the European Commission before marketing authorization is granted. Medicine with orphan designation can be granted by EMA four special statuses – two types of authorization statuses (conditional approval and approval under exceptional circumstances) and two registration requirements (additional monitoring and accelerated assessment).

Equitable and universal access to treatment for patients with rare diseases is an important objective of EU drug policy. An influential aspect of pharmacovigilance, both in the pharmaceutical authorization decision and in reimbursement decisions, is the clinical effects (safety and efficacy) assessed by clinical trials. Conducting clinical trials for ODs can be challenging due to the small patient population, high patient burden due to symptoms, difficulty in collecting complete clinical data, limited scientific evidence, ethical issues (especially in pediatric trials), or limited knowledge of the condition. Due to concerns about allowing ineffective or potentially dangerous pharmacotherapies to enter the market, the clinical potential of the trial (availability and reliability of methodological data and clinical evidence) for individual ODs has a very significant impact on EMA registration decisions. Drug policy regarding the registration (authorization, market access) of ODs across the EU is joint.

However, each country has a wide autonomy in developing its own reimbursement policies and studies conducted so far indicate that there is a significant difference between Central and Eastern European (CEE) and Western European countries. Health technology assessment (HTA) carried out by public advisory bodies in individual countries is an important tool to support drug policy, allowing reimbursement decisions to be rationalized. Often, HTA analyses provide a foundation for evidence-based reimbursement decisions, including those regarding ODs. However, positive recommendations from advisory agencies do not always guarantee that a medicine will be reimbursed. An assessment of the impact of different aspects, including clinical aspects, on reimbursement decisions is unknown, as no up-to-date studies are available on this topic. The results of such studies would be valuable given the complexity of the reimbursement decision-making process and the need to develop the most effective tools in this area applied to countries interested in optimizing their reimbursement policies.

AIM: The main aim of the study was to assess drug policies for orphan drugs in selected European countries. The first specific objective was to assess the clinical potential of trials for orphan drugs in relation to the special statuses (type of authorization and registration requirements) granted by EMA. The second specific objective was to assess aspects influencing reimbursement decisions for orphan drugs in selected European countries.

MATERIAL AND METHODS: The first stage of the study was to analyze clinical trial data for orphan drugs using detailed information obtained from the EMA database, collected between August 2019 and June 2020. At the same time, information on special statuses for ODs granted by the EMA was also collected. The methodological features of clinical trials for orphan drugs conducted prior to market authorization were then analyzed (e.g. number of patients included in the clinical trials, clinical phases of the trials conducted, use of randomization, type of clinical control [placebo or active comparator], duration of treatment, etc.) and the correlation between these characteristics and the special status obtained from the registration decisions of the EMA was assessed. In addition, a univariate analysis of the relationship between these methodological features and the status of individual drugs was conducted. The extent to which the selected methodological features of clinical trials for individual drugs affect the attainment of individual special statuses granted by the EMA was assessed.

The second step was to collect and analyses information on reimbursement policies for orphan drugs in selected European countries (in the CEE and Western European country groups) using data obtained through a survey of experts from these countries; in addition, data on macroeconomic indicators for the selected countries were also obtained for analysis. The survey in the Central and Eastern European countries group was conducted from September 2021 to January 2022 (the period under review is 2021) and information was obtained for 9 countries: Bulgaria (number of experts included; n=2), Croatia (n=1), Czech Republic (n=1), Estonia (n=1), Lithuania (n=1), Poland (n=1), Romania (n=2), Slovakia (n=1) and Hungary (n=1). The survey in the Western European countries group (and again in Poland) was conducted from September 2022 to September 2023 (the review period is 2022). Responses were obtained from experts from 12 countries: Austria (n=1); Belgium (n=1); Finland (n=1); France (n=1); Greece (n=1); Spain (n=1); Netherlands (n=1); Iceland (n=1); Germany (n=1); Poland (n=1); Scotland (n=2) and Italy (n=1). After data collection, descriptive and statistical analysis was carried out. The analysis of the collected data from experts enabled a comparison of reimbursement policies and procedures using health technology assessment for orphan drugs. Data on the number of medicines with positive recommendations and reimbursed in each country were subjected to descriptive analysis, and correlations were then assessed with selected aspects of: safety and clinical efficacy; other clinical aspects; dedicated legislation and reimbursement policy strategies; EMA's authorization status and orphan designation; health technology assessment; incremental cost-effectiveness ratio (ICER) / incremental cost-utility ratio (ICUR), macroeconomic indicators and types of ODs. The types of ODs are distinguished according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.

RESULTS: A total of 968 clinical trials for ODs were identified. The odds of ODs receiving conditional approval were lower for studies with randomization ($p=0.002$) and active-controlled trials ($p=0.010$), but they increased with a treatment duration of 3 to 12 months ($p=0.002$) and a safety and efficacy follow-up of 2 to 6 months ($p=0.008$ and $p=0.035$, respectively). Approval under exceptional circumstances was less likely for each additional 1000 patients ($p=0.002$), randomization ($p=0.024$), double blinding ($p=0.033$), and active-controlled trials ($p=0.006$). However, it was more likely for phase II/III trials ($p=0.039$), a treatment duration of 3 to 12

months ($p=0.03$), and safety and efficacy follow-up longer than 6 months ($p=0.022$ and $p=0.047$, respectively).

In the second stage of the study, results were obtained for selected European countries on reimbursement aspects for ODs. Within the group of CEE countries, the percentage of reimbursed ODs varied and ranged from 17.7% in Estonia to 49.6% in Hungary ($p<0.001$). ODs with ATC classification L (antineoplastic and immunomodulating agents) received the highest number of positive recommendations in the CEE countries (35.2%; $p<0.001$) and reimbursement decisions (42.3%; $p=0.011$) compared to all ATC categories. The odds of ODs receiving a positive recommendation were lower in CEE countries where the impact of the safety and clinical efficacy assessment on reimbursement decisions was assessed as ‘high’ ($p<0.001$); where other (besides efficacy and safety profile) clinical aspects influencing reimbursement decisions were considered ($p<0.001$) and in countries with a higher gross domestic product (GDP) ($p=0.048$). It was also shown that the probability of a positive recommendation was higher in CEE countries with dedicated ODs legislation and reimbursement policy strategy ($p=0.036$); when reimbursement decisions depended on the authorization status and orphan designation granted by the EMA ($p<0.001$); when a positive recommendation (from HTA agency or advisory body) guaranteed reimbursement ($p<0.001$) and for oncology drugs (ATC class L) ($p=0.034$). ODs were less likely to be reimbursed in CEE countries, where the impact of clinical safety and efficacy on reimbursement decisions was rated as ‘high’ ($p=0.018$); other (besides efficacy and safety profile) clinical aspects influencing reimbursement decisions were present ($p<0.001$); and clinical safety assessment was mandatory ($p=0.004$). The likelihood of ODs reimbursement increased in countries with a ‘moderate’ influence of drug safety and efficacy on reimbursement decisions ($p=0.018$); when reimbursement decisions depended on EMA’s authorization status and orphan designation ($p<0.001$); when a positive recommendation (from HTA agency or advisory body) guaranteed reimbursement ($p<0.001$); and in countries with higher GDP ($p=0.003$) and higher levels of healthcare expenditure ($p<0.001$).

Within the group of Western European countries, the proportion of reimbursed ODs varied from 23.5 % in Iceland to 86.03 % in Germany ($p<0.001$). The most numerous groups of drugs by ATC classification were ATC group L ($n=49$) ($p<0.001$). Additionally, ODs from specific ATC classifications (C, L, M, N and R) were statistically significantly more likely to be positively recommended and reimbursed in the selected group of studied countries. Statistical analysis did not show that selected aspects (safety and clinical efficacy; other clinical aspects; dedicated legislation and reimbursement policy strategies; impact of EMA authorization status and orphan designation; HTA and ICER/ICUR;) were significantly correlated with ODs’ reimbursement policy. Despite the lack of correlation, differences in reimbursement policy between Western European countries were described; clinical safety assessment of ODs was mandatory in 10 countries, optional in one (Italy) and not required in one (Iceland). In contrast, the assessment of clinical efficacy was mandatory in 10 countries; optional/informative in one country (Germany) and not required in one country (Iceland). The impact of safety and efficacy on reimbursement decisions was assessed as ‘high’ in 10 countries; ‘low’ in one (Germany) - and in one (Iceland) no assessment was performed.

CONCLUSIONS: The study provided the missing scientific evidence on the impact of different aspects (clinical and non-clinical) on reimbursement policy in selected European countries and the impact of the clinical potential of trials for ODs in the decision-making process of the EMA. The results allow us to conclude that, in some cases, randomized, double-blinded and active comparator studies reduce the likelihood of ODs obtaining EMA special status. In contrast, clinical phase II/III studies, treatment lasting no longer than one year, and longer follow-up time for safety and efficacy increased this probability. After interpreting some of the results, it seems reasonable to conclude that clinical trials with low clinical validity (e.g. without randomization) were positively correlated with the probability of receiving EMA's special status. The assessment of clinical safety and efficacy with a high impact on reimbursement decisions; the mandatory assessment of clinical safety in the reimbursement process and the presence of other clinical aspects reduced the likelihood of ODs reimbursement. In contrast, the moderate level of influence of the assessment of safety and clinical efficacy on reimbursement decisions; the authorization status and orphan designation granted by EMA; and the principle that 'a positive recommendation of the assessment (from HTA or an advisory body) guarantees the reimbursement of the drug' increased the probability of ODs reimbursement. It was shown that in most countries included, health technology assessment was mandatory, (exceptionally it could be only informative), but often ODs were reimbursed regardless of its recommendation. The most common HTA analyses for ODs in the CEE group were budget impact analysis and cost-effectiveness analysis, while in the Western European group only cost-effectiveness analysis. A higher GDP per capita and higher healthcare expenditure per capita increased the likelihood of reimbursement for ODs. Drug groups by ATC classification (e.g. ATC L, antineoplastic and immunomodulating agents) were significantly positively correlated with the chance of a positive recommendation and reimbursement decision.