

האבולוציה בחיפוש אחרי הנוסחה לתיעדוף בין טכנולוגיות רפואיות

למרות הנסיונות והרצון של מקבלי ההחלטות להיתלות ב"נוסחת פלא" לתיעדוף בין טכנולוגיות רפואיות, מסתבר כעת במדינות רבות והסתבר מזמן במנגנון עדכון הסל בישראל שבסופו של דבר, אין תחליף להפעלת שיקול הדעת של מקבלי ההחלטות

ד"ר אריאל המרמן

מנהל המחלקה להערכת טכנולוגיות תרופתיות, משרד רופא ראשי, שירותי בריאות כללית



חד מייעדיה הבסיסיים של כל מדינה מודרנית הוא לקיים את הצרכים הבסיסיים של תושביה ובכלל זה אחריות למצב הבריאות של האוכלוסייה. בעבר, ההחלטה לאמץ ולממן טיפול רפואי חדש ממקורות ציבוריים התבססה בעיקר על עקרון התועלתיות, כלומר יכולת הטיפול לשפר את מצב הבריאות של האוכלוסייה או חלקים ממנה. אולם כיום, הגידול המתמיד בעלויות הטיפול הרפואי יחד עם נתח התקציב המוגבל המיועד למימון ציבורי של מערכות בריאות, מצביים בפני מקבלי ההחלטות אתגר גדול של הבטחת טיפול רפואי איכותי, תוך הכללת עלויות⁽¹⁾.

על מנת לעמוד ביעד זה, נוצר הצורך בקביעת סדרי קדימויות (prioritization) בהקצאת המשאבים וקביעת סל שירותי רפואה, באופן שייתן מענה מיטבי לאוכלוסייה. מדינות רבות בעולם מחפשות לכן את ה"נוסחה" לקבלת החלטות מושכלות לגבי תיעודף בהקצאת המשאבים הציבוריים לבריאות, תוך שמירה על עקרונות של שוויוניות וסולידריות חברתית.

על מנת לענות על צורך זה, התפתח בעולם התחום המדעי הנקרא Pharmacoeconomics, שנועד לסייע בחיפוש נוסחה כנ"ל ולתת כלים

למקבלי ההחלטות להקצאה מיטבית של משאבי בריאות למימון טכנולוגיות רפואיות חדשות ובעיקר בתחום התרופות.

ניתוח עלות-יעילות -

Cost-effectiveness analysis

הכלי הראשון אשר התקבל במדינות רבות הינו "ניתוח עלות-יעילות" cost-effectiveness analysis⁽²⁾. מדובר בכלי אנליטי שבאמצעותו משווים את העלויות ואת התוצאים של שימוש בטכנולוגיה חדשה ביחס לאלטרנטיבה הטיפולית הקיימת, מנקודת המבט של המבטח הרפואי, מערכת הבריאות או מנקודת מבט חברתית. תוצאות ההערכה מוצגות כיחס (ratio) בין העלות (במונה) והיעילות התוספתית (במכנה) של שתי אלטרנטיבות הטיפול. למרות שכל מדד רפואי רלוונטי עשוי להיות במכנה (כגון: מקרי מוות שנמנעו, מקרי סרטן שהתגלו, תוספת שנות חיים), התקבל ברוב המצבים השימוש במדד של "שנות חיים מותאמות לאיכות" (Quality-Adjusted Life Years-QALYs) למדידת תוצאות הטיפול. שימוש במדד אחיד זה מאפשר השוואת יחס עלות-יעילות של טיפולים במצבים רפואיים שונים לגמרי⁽³⁾. היות שבמרבית המקרים שימוש בטכנולוגיה חדשה כרוך בגידול בעלויות, אימוץ הטכנולוגיה ומימונה ממקורות ציבוריים תלוי בנכונות וביכולת החברתית לשלם עבור תוספת QALY.

בשנת 1999 הוקם באנגליה מוסד ה-NICE (National Institute for Health and Care Excellence), כחלק ממערכת הבריאות הבריטית

(NHS), על מנת לקדם מצוינות בשירותי הרפואה וניצול יעיל של משאבי מערכת הבריאות באנגליה. גוף זה מבצע ומפרסם באופן גלוי הערכות של טכנולוגיות רפואיות חדשות וכן הנחיות על אימוץ טכנולוגיות אלו במסגרת שירותי הרפואה הציבוריים. ההמלצות של NICE מחייבות את הגופים האחראים על מימון ואספקת שירותי הבריאות במדינה. NICE משתמש בכלי של ניתוח עלות-יעילות על מנת לקבל את החלטותיו כאשר למימון ציבורי של הטכנולוגיות הרפואיות החדשות. למרות שה-NICE לא הגדיר מפורשות ערך סף ליחס עלות-יעילות אשר מעליו לא יאושר מימון ציבורי לטכנולוגיה רפואית חדשה, הניסיון מראה כי טכנולוגיות עם יחס עלות-יעילות גבוה מ-£30,000 ל-QALY לא תאושרנה במרבית המקרים למימון ציבורי.

השימוש בנוסחה של עלות ל-QALY אינו חף מבעיות. אחד הפקטורים המשמעותיים שאינו מובא בחשבון הוא העלות הלאומית של הכללת הטכנולוגיה בסל השירותים (budget-impact analysis). לדוגמה, ה-NICE קבע על סמך ניתוח עלות-יעילות שהשימוש בתרופות מהדרור החדש לטיפול בצהבת C המכחידות באופן כמעט מוחלט את וירוס ה-HCV מהמטופלים, מהווה שימוש יעיל בכספי משלם המיסים הבריטי (cost-effective), אך ה-NICE בהמלצותיו לא התחשב בסך התקציב הנדרש על מנת לממן טיפול זה לכלל החולים הנזקקים ולא התחשב ביכולת של מערכת הבריאות להוציא סכום זה בומן קצר⁽⁴⁾.

לעומת הטיפוליים בצהבת C, במשך תקופה



4854 32001/905

10722 14-311
172009

Cb = pH[H+]
[OH-]

Cb = pH[H+]	[OH-]	A
7.403.98E-08	2.51E-07	0.21
7.907.51E-08	3.98E-07	0.21
8.001.00E-08	1.00E-06	0.50
8.403.98E-09	2.51E-06	0.71
8.801.58E-09	6.31E-06	0.88
9.001.00E-09	1.00E-05	0.90

במשך תקופה ארוכה המליץ ה-NICE שלא לאשר תרופות חדשות רבות לטיפול בסרטן שהיוו כבר סטנדרט טיפולי ברחבי העולם, וזאת כיוון שהעלות לתוספת QALY היתה מעבר לסף המקובל. בפועל, חברות התרופות לא מיהרו להוריד מחירים, אלא סמכו שהלחץ הציבורי יעשה את שלו והן תוכלנה למכור טיפולים אלה במחירים המקובלים באירופה



ארוכה ה-NICE המליץ שלא לאשר תרופות חדשות רבות לטיפול בסרטן שהיוו כבר סטנדרט טיפולי ברחבי העולם, וזאת כיוון שהעלות לתוספת QALY היתה מעבר לסף המקובל⁽⁶⁾. בפועל, חברות התרופות לא מיהרו להוריד מחירים, אלא סמכו שהלחץ הציבורי יעשה את שלו והן תוכלנה למכור טיפולים אלה במחירים המקובלים במדינות אחרות באירופה.

כפי שהיה צפוי, הלחץ הציבורי היכה גלים וכתורות העיתונים זעקו:

- “Britain lagging behind Europe in treating cancer” (Independent)
- “UK cancer survival worst in Western Europe” (The Telegraph)
- “Britain’s CANCER SHAME: UK 10 years behind rest of Europe with hundreds dying needlessly” (Sunday Express)

גם החולים במחלות יתום הזדעקו על כך שלא יוכלו לקבל טיפולים למחלתם אם הממשלה תמשיך להיצמד באופן הדוק להמלצות ה-NICE הנסמכות רק על העלות ל-QALY.

הלחץ עשה את שלו ובשנת 2011 הקים ראש הממשלה הבריטי את ה-Cancer Drugs Fund עם תקציב ייעודי, על מנת לממן לציבור האנגלי תרופות לסרטן שלא הומלצו על ידי ה-NICE⁽⁶⁾. כמובן שצעד זה היה פופוליסטי וללא הגיון כלכלי ואכן באוקטובר 2015 הקרן נסגרה לאחר חיסול מהיר של תקציבה ונפתחה מחדש רק ביולי 2016 במתכונת שונה לחלוטין⁽⁷⁾.

גם ה-NICE עצמו נאלץ לעשות רביזיה בעניין

בהתאם לגורם המבצע. בסקירה נרחבת שהתפרסמה נמצא כי באופן כללי, מרבית ההערכות הכלכליות בספרות המדעית מציגות יחס עלות-יעילות אטרקטיבי. מבין ההערכות הכלכליות, הערכות המבוצעות במימון תעשיית התרופות או המכשור הרפואי נוטות להציג תחזיות אופטימיות יותר⁽¹⁾.

ערך הטיפול - Value-based health care

במשך השנים, מקבלי ההחלטות במערכות הבריאות הבינו שהמירע המתקבל בניתוח עלות-יעילות אינו יכול להוות באופן בלעדי את “נוסחת הפלא” לתיערוף בין טכנולוגיות רפואיות שונות (כפי שמבוצע על ידי NICE) היות שפרמטרים חשובים רבים אינם מובאים בו בחשבון (טבלה מס’ 1).

גם קלינאים ואיגודים רפואיים מקצועיים בכל רחבי העולם המערבי מעולם לא אהבו את העובדה שהחלטות על תיערוף בין טכנולוגיות רפואיות תתקבלנה על סמך הערכה כלכלית ולא על סמך שיקולים קליניים נטו, ולכן באופן די גורף התנגדו להכללת שיקולים כלכליים בקביעת הקווים המנחים (guidelines) הרפואיים. מנגד,

סף העלות / QALY ולהורות בכך ש”לכל כלל יש יוצא מן הכלל”. ה-NICE הכריז על העלאת הסף בתרופות המיועדות לסוף החיים כאשר סך ההשפעה התקציבית סבירה End of life criteria⁽⁸⁾. כמו כן, הודיע על התעלמות מהסף בתרופות למחלות יתום וקרא להן Highly specialized technologies, למרות שערך היום לא ברור מה נכון ובאיהו מחיר ה-NICE ימליץ לממן טיפולים במחלות יתום⁽⁹⁾.

בארצות הברית, המולדת האקדמית של מדר ה-QALY, מדר זה מעולם לא אומץ על ידי מבטחי בריאות בהחלטות על מימון טכנולוגיות חדשות⁽¹⁰⁾. פרופ’ צ’רלס פלפס מאוניברסיטת רוצ’רסטר בארה”ב הגדיר זאת בכנס ISPOR האירופאי (2017): “It’s like the weather: everybody talks about it; nobody does anything about it”.

מקבלי ההחלטות במקומות רבים הבינו במשך הזמן שניתוחי cost-effectiveness אכן נותנים מידע חשוב אך מידע זה אינו תמיד עקבי. הסתבר שבניתוחים הנעשים על ידי גורמים שונים לאותה טכנולוגיה מתקבלות תוצאות שונות. הטיות אפשריות נוגעות לתוצאות ההערכה הכלכלית

טבלה 1. פרמטרים מהותיים
הרלבנטיים לקביעת ערך הטכנולוגיה
שאינם נלקחים בחשבון בהערכת
cost-effectiveness

- Unmet need
- Affordability (Budget impact)
- Rarity of disease
- Severity of disease
- Convenience of new treatment
- Patient impact (patient reported outcomes)
- Providing reassurance
- Bridging to other effective therapies

ביוזמתו של פרופ' יהושע (שוקי) שמר, או משנה למנכ"ל משרד הבריאות, הוחל לראשונה בתהליך מסודר ושיטתי של הכנסת טכנולוגיות חדשות לסל השירותים הבסיסי שנקבע במסגרת חוק ביטוח בריאות ממלכתי. באותה שנה מינה שר הבריאות את הוועדה ציבורית שתתערך ותמליץ על הטכנולוגיות שתתווספנה לסל בעת קבלת תקציב ייעודי לכך.

ועדת הסל פועלת כוועדת הסכמה (קונצנזוס) והחלטותיה מתקבלות בהסכמת כל חברי הוועדה. מספר חברי הוועדה השתנה במשך השנים, אך ההרכב הכללי נשאר דומה. מחצית הוועדה כוללת נציגי משרד הבריאות, האוצר וקופות החולים והמחצית האחרת מורכבת מ"נציגי ציבור". הרכב הוועדה נקבע כך, על מנת להבטיח שהחלטותיה יתבססו על שיקולים לאומיים, תוך התחשבות בהיבטים ציבוריים ולא רק מנקודת המבט של מערכת הבריאות.

הייחודיות של תהליך ערכון הסל בישראל, אל מול המקובל במרבית העולם המערבי, היא שבמרבית המדינות נבחנת כל טכנולוגיה בפני עצמה לגבי הכללתה בסל, אל מול תקציב שירותי הבריאות השנתי, בעוד שבשאר מדינות מתבצעת הערכה בו זמנית של מספר רב של טכנולוגיות המתחרות זו בזו וקביעת סדרי עדיפויות לגבי הכללתן בסל אל מול סכום שנקבע והוקצב למטרה זו.

מייסדי ועדת הסל הראשונה הבינו מיד שבניגוד לרצון העולמי, אין ולא יכולה להיות "נוסחת פלא"

הבינלאומי לכלכלת תרופות ולחקר תוצאים (ISPOR) לאמץ צורת אנליזה אחרת לצורך ביצוע הערכת טכנולוגיות: Multi Criteria Decision Analysis (MCDA) (קבלת החלטות בהתחשב במשתנים רבים). צורת אנליזה זו ידועה מתחומים אחרים של קבלת החלטות וה-ISPOR פרסם בשנת 2016 הנחיות כלליות כיצד לאמץ את הכלי של MCDA בתחום של הערכת טכנולוגיות רפואיות. מלבד נתוני cost-effectiveness, ה-MCDA אמור לקחת בחשבון פרמטרים נוספים כגון Unmet need, בטיחות הטיפול, הערפות החולים, סך ההשפעה התקציבית ועוד⁽¹⁵⁾.

רא עקא, שמעולם לא נקבע מה הן המשקולות הראויות לכל פרמטר ב-MCDA וגם לא נקבע מי בכלל אמור לקבוע משקולות אלו. האם יהיו אלה הרופאים, החולים, מבטחי הבריאות, הציבור בכללותו, הפוליטיקאים או שקלול של חלק או כל הגורמים הנ"ל⁽¹⁶⁾. בסקרים שנעשו במדינות שונות ושהתפרסמו בכינוס האירופאי של ISPOR בשנת 2017, נמצא שהרעות על כך חלוקות במדינות שונות ואין הסכמה על אף אחד מהפרמטרים הרלבנטיים, כך שלמעשה במצב בנוכחי גם ה-MCDA אינו יכול להוות את "נוסחת פלא" לתיעוד בין טכנולוגיות.

ערכון של השירותים בישראל

סל שירותי הבריאות ("הסל"), כפי שמוגדר בתוספת השנייה והשלישית לחוק ביטוח בריאות ממלכתי, וצו ביטוח בריאות ממלכתי (תרופות בסל שירותי הבריאות) מגדירים את השירותים להם זכאי כל מבוטח במסגרת החוק. המחוקק התייחס לאפשרות הרחבת הסל וקבע כי הוספת טכנולוגיות חדשות, כמו גם הרחבת ההוריות לטכנולוגיות קיימות, תלויה בהקצאת כספים ייחודית למטרה זו. סעיף 18(ה) בחוק קובע כי "לא ייוספו שירות לסל שירותי הבריאות, ללא תשלום או בתשלום הנמוך מעלותו, אלא אם כן נמצא לכך מקור מימון נוסף, או מקור שהתפנה עקב ביטול שירות או התייעלות".

אין בחוק התייחסות לאופן קביעת עלותה של טכנולוגיה חדשה וכן אין התייחסות לאופן שבו תיבחרנה הטכנולוגיות שתתווספנה לסל⁽¹⁷⁾. בפועל, בשנים הראשונות לחוק ביטוח בריאות ממלכתי לא הוקצבו מקורות ייעודיים להוספת שירותים לסל. הערכון הראשון, בדצמבר 1997, נעשה בעקבות זעקה ציבורית גדולה סביב אי מתן תרופות חיוניות, שלא היו כלולות ברשימת התרופות שבסל. בשנת 1998

בשנים האחרונות גברה ההכרה בכך שמשאבי מערכת הבריאות מוגבלים והשיקול הכלכלי חייב גם הוא לבוא בחשבון על מנת למקסם את התועלות הרפואיות בתקציב נתון⁽¹²⁾.

כתוצאה מכך, איגודים רפואיים שונים אימצו את האפשרות של תיעודף על סמך קביעת "ערך הטיפול" (value of therapy), בעיקר מנקודת המבט של החולה ולא רווקא של החברה בכללותה או של מערכת הבריאות. הראשונים לאמץ גישה זו היו האיגודים האונקולוגיים שהבינו ש"אי עשיית סדר" בתחום זה תפעל בסופו של דבר לרעת החולים. בטווח של כשנתיים, פרסמו מספר גורמים משמעותיים שונים (ASCO, NCCN, ICER, Memorial Sloan Kettering) הצעות לקביעת ערך של טיפול המתחשבות גם בעלותו, אולם כל איגוד החליט על פרמטרים שונים ומשקולות שונות לכל פרמטר⁽¹³⁾. האיגוד האירופאי לאונקולוגיה (ESMO) פרסם גם הוא כלי לקביעת Value, אך בחר להסתמך אך ורק על פרמטרים קליניים מקובלים ולהתעלם בידעין מהמחיר, שהוא שונה ממקום למקום⁽¹⁴⁾.

למעשה, גם יוזמה זו של האיגודים הרפואיים לא הביאה למזור אמיתי בחיפוש אחרי נוסחת הפלא לתיעודף בין טכנולוגיות. מלבד השוני בין הנוסחאות השונות שהוצאו, גם כלל לא היה ברור מי הוא הגורם שאמור להחליט על "ערך הטיפול", האם הרופא המטפל? המבטח? ספק השירותים? או אולי החולים עצמם?

הנושא של שיתוף החולים בקבלת החלטות זוכה לעדנה רבה בשנים האחרונות. הערכים החשובים לחולים לא תמיד תואמים את החשיבה של הרופאים המטפלים. מקבלי ההחלטות מבינים כעת שמבחינת החולים, ערך הטיפול לא נקבע רק בערכים של חודשי הארכת חיים. גם לחודשים של הפוגה מהמחלה יש משמעות גדולה עבור החולים. במקרים רבים איכות החיים חשובה לחולים הרבה יותר ממשך החיים. החולים עצמם יכולים לספק מידע מהותי על מחלם ורצונותיהם, מה שלא ניתן ללמוד מאף פרסום של תוצאות מחקר קליני מבוקר.

קבלת החלטות בהתחשב במשתנים רבים – Multi Criteria Decision Analysis

אנשי הכלכלה הבינו עד מהרה שהקרקע נשמטת תחת רגליהם, ויותר מקבלי החלטות נוטים להסתמך על סולמות ה-Value שקבעו האיגודים הקליניים, ולכן עד מהרה הוצע על ידי האיגוד

לתייעוד בין טכנולוגיות. בהדרכת פרופ' שמר, אנשי מנהל הטכנולוגיות במשרד הבריאות הרכיבו רשימה של קריטריונים שצריכים לבוא בחשבון על ידי חברי ועדת הסל, אך בירדעין הוצעה שלא תהיינה משקולות קבועות לקריטריונים אלה. שקלול המידע על כל הטכנולוגיות הנדונות הושאר לשיקול הרעת של חברי ועדת הסל. ועדת הסל מאז היווסדה מקיימת הלכה למעשה תיעוד שקרוב ברעיון שלו ל-MCDA, אך בירדעין ללא קביעה מראש של משקולות לכל קריטריון. השקלול בפועל נעשה אד-הוק בהתאם לשיקול דעת חברי הוועדה בכל שנה.

חלק ממבקרי תהליך ערכון הסל הנוכחי טוענים כי לא נעשה שימוש מספיק בהערכות כלכליות המציגות יחס של עלות/QALY וכי לא מובאים מספיק בחשבון מדדים המבוססים על העדפת החולה. במציאות של מערכת הבריאות בישראל קיים קושי בביצוע הערכות כלכליות מלאות וסקרים של העדפות החולים, הן מהבחינה המתודולוגית (כגון: בסיס הידע הקיים שאינו מאפשר ביצוע ניתוחי עלות-יעילות וסקרי העדפות חולים לגבי כלל הטכנולוגיות המועמדות לסל) והן מבחינת פרק הזמן הקצר העומד כל שנה לרשות אנשי המקצוע, העוסקים בהכנת החומר לוועדה הציבורית.

אמנם, כפי שהוכח באנגליה, השימוש בהערכות כלכליות מביא לירידת מחירים בצורה משמעותית. ייתכן שדרישה חד משמעית של משרד הבריאות לקבל הערכה כלכלית, לפחות לטכנולוגיות שהכללתן בסל כרוכה בהשפעה תקציבית גבוהה, היתה מביאה להוולה משמעותית לפחות בטכנולוגיות אלו ולפינוי תקציב להכללת

טבלה 2. קריטריונים מנחים לקביעת סדרי עדיפויות (משרד הבריאות, רשימה חלקית)

- הצלת חיים עם הבראה מלאה, או מניעת מחלה/תמותה
- הצלת חיים לאורך זמן רב עם חולי מוגדר
- הארכת חיים יחד עם שיפור איכות חיים, הפחתת תחלואה ו/או סבל רב לחולה
- נטל כלכלי לחברה
- מס' החולים הנהנים מהתרופה
- תועלת בהפחתת תחלואה, התרומה לשיפור איכות החיים
- טכנולוגיה חדשה לחלוטין למחלה קלה/קשה שאין לה חלופה טיפולית
- ביטוח הדדי חברתי לתרופה יקרה מאד כשעלותה לפרט גבוהה לעומת זאת סבירה לחברה
- טכנולוגיה שהרווח הכלכלי הישיר למערכת הבריאות מהכנסתה בטווח הקצר או בטווח הארוך גבוה מעלותה
- טכנולוגיה שמלבד בטיחותה ויעילותה יש ניסיון רב בעולם ובארץ בהפעלתה Post-marketing phase

מוזמן במנגנון ערכון הסל בישראל שבסופו של דבר אין תחליף להפעלת שיקול הרעת של מקבלי ההחלטות, וזאת על סמך בסיס הידע הקיים הזמין למקבלי ההחלטות במועד הנדרש לקבלת החלטות התיעוד. יש לדאוג כמובן שבסיס ידע זה יהיה מקיף ככל הניתן, כולל נתוני כדאיות כלכלית (אם קיימים). בהינתן שלעיתים ההחלטה להכליל טכנולוגיה בסל מתקבלת בהיעדר כלל הנתונים הנדרשים, מומלץ לשקול הליך של שחלוף טכנולוגיות בסל בעת הצורך, ובכך להבטיח ניצול יעיל יותר של המשאבים המצומצמים הקיימים במערכת הבריאות. ●

טכנולוגיות אחרות.

ניתן להזכיר כאן ניסיון של ההסתדרות הרפואית (הר"י) בשנת 2002 ("פורום 2000") לקבוע משקולות מתמטיות לפרמטרים השונים המובאים בחשבון התיעוד, אך ניסיון זה לא צלח כלל ולא ניתן היה כבר אז להפיק רשימת תיעוד סבירה על סמך המשקולות שהוצעו.

סיכום

למרות הנסיונות והרצון של מקבלי ההחלטות להיתלות ב"נוסחת פלא" לתיעוד בין טכנולוגיות רפואיות, מסתבר כעת במדינות רבות והסתבר

ספרות

1. המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות. כנס יום המלח השמיני (2007). צוות 3: תהליך ערכון טל הבריאות.
2. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG, eds. Cost Effectiveness in Health and Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2017
3. Neumann PJ, Cohen JT. QALYs in 2018—advantages and concerns. JAMA. 2018. [PMID: 29800152] doi:10.1001/jama.2018.6072
4. Liao JM. New Hepatitis C Medications: A Case Study in Cost-Effective but Unaffordable Prescription Drugs. Annals of Internal Medicine Fresh Look blog. 14 March 2018. <http://freshlook.annals.org/2018/03/new-hepatitis-c-medications-case-study.html>
5. NICE and the challenge of cancer drugs. BMJ 2009; 338 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b67>
6. Most drugs paid for by £1.27bn Cancer Drugs Fund had no meaningful benefit. Deborah Cohen. BMJ 2017;357:2097. doi: 10.1136/bmj.2097
7. Craddy P, Butler E, Bailey S et al. PCN286 – What Impact Does NICE's modified Cancer Drugs Fund process mean for patient access to new oncology pharmaceuticals in
1. Frameworks in the Oncology Setting. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy 2017 23:6–a Suppl, S34–S48
2. Cheryn NJ, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 2015;26(8):1547–73
3. Thokala P, Devlin N, Marsh K, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value in Health (2016), 19 (1) 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.003>
4. Marsh KD, Sculpher M, Caro JJ, et al. The Use of MCDA in HTA: Great Potential, but More Effort Needed, Value in Health (2018), 21(4) 394–397. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.10.001>
5. שמר י, מורגנשטיין ט, המרמן א, לוקטובורג א, שני ש (2003). קידום טכנולוגיות רפואיות בסל שירותי הבריאות בישראל: 1995–2000. הרפואה 142: 86–81.
6. /England? Value in Health (2017) <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.369>
7. Stewart G, Eddowes L, Hamerslag L, et al. The Impact Of Nice's End-Of-Life Threshold On Patient Access To New Cancer Therapies In England And Wales. Value in Health (2014), <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.041>
8. Nicholson L, Fountain DL, Longworth L, et al. How Will Proposed Changes To The Nice Highly Specialised Technology Evaluation Process Impact Patient Access To Innovative Drugs for Rare Diseases? Value in Health (2017), <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1781>
9. Neumann PJ, Weinstein MC. Legislating against use of cost-effectiveness information. N Engl J Med. 2010; 363:1495–7
10. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review BMJ 2006; 332:699
11. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 2010;363:2477–81. doi:10.1056/NEJMp1011024
12. Bentley TGK, Cohen JT, Elkin EB, et al. Measuring the Value of New Drugs: Validity and Reliability of 4 Value Assessment