



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

Warszawa, 25.02.2022 r.



Spis treści

1.	INFORMACJE PODSTAWOWE.....	3
2.	IDENTYFIKACJA TECHNOLOGII LEKOWYCH.....	6
3.	ANALIZA ZGODNIE Z OCENĄ TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	7
3.1	OPIS OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ/PRZEDMIOT ANALIZY	7
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI	8
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	8
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	10
3.6	OCENA EKONOMICZNA.....	10
3.7	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	10
3.8	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	11
4.	OPINIOWANIE PRZEZ RADĘ PRZEJRZYSTOŚCI.....	12
5.	PRZYGOTOWANIE I PUBLIKACJA WYKAZU TLI.....	13



1. INFORMACJE PODSTAWOWE

Działając na podstawie art. 40a ust. 4 ustawy o refundacji¹ (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm., dalej jako „u o ref”) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (zwana dalej „Agencją”) ustala zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (zwany dalej „wykazem TLI”, a technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności „TLI”), uwzględniając wiedzę z zakresu oceny technologii medycznych (dalej jako „HTA”), w szczególności ocenę oczekiwanych efektów zdrowotnych, biorąc pod uwagę siłę interwencji, jakość danych naukowych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wielkość populacji docelowej oraz priorytety zdrowotne.

Zadania Agencji związane z utworzeniem wykazu TLI obejmują:

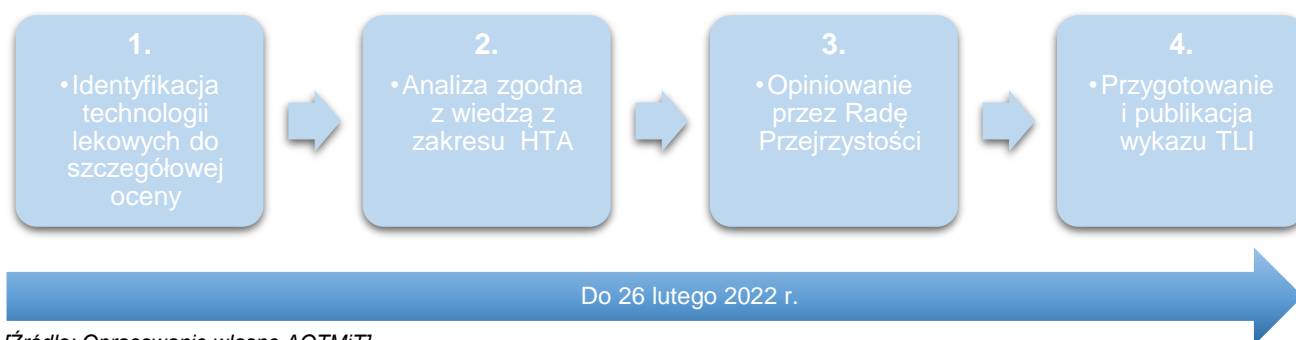
- określenie zasad tworzenia wykazu TLI,
- przygotowanie wykazu TLI w oparciu o wiedzę z obszaru HTA,
- ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Proces tworzenia wykazu TLI składa się z następujących etapów:

1. Identyfikacja technologii lekowych do szczegółowej oceny.
2. Analiza zgodnie z wiedzą z zakresu HTA .
3. Opiniowanie przez Radę Przejrzystości.
4. Przygotowanie i publikacja wykazu TLI zgodnie z wymogami u o ref.

Schemat procesu tworzenia wykazu TLI z uwzględnieniem poszczególnych etapów zaprezentowano poniżej.

Schemat 1. Proces tworzenia wykazu TLI

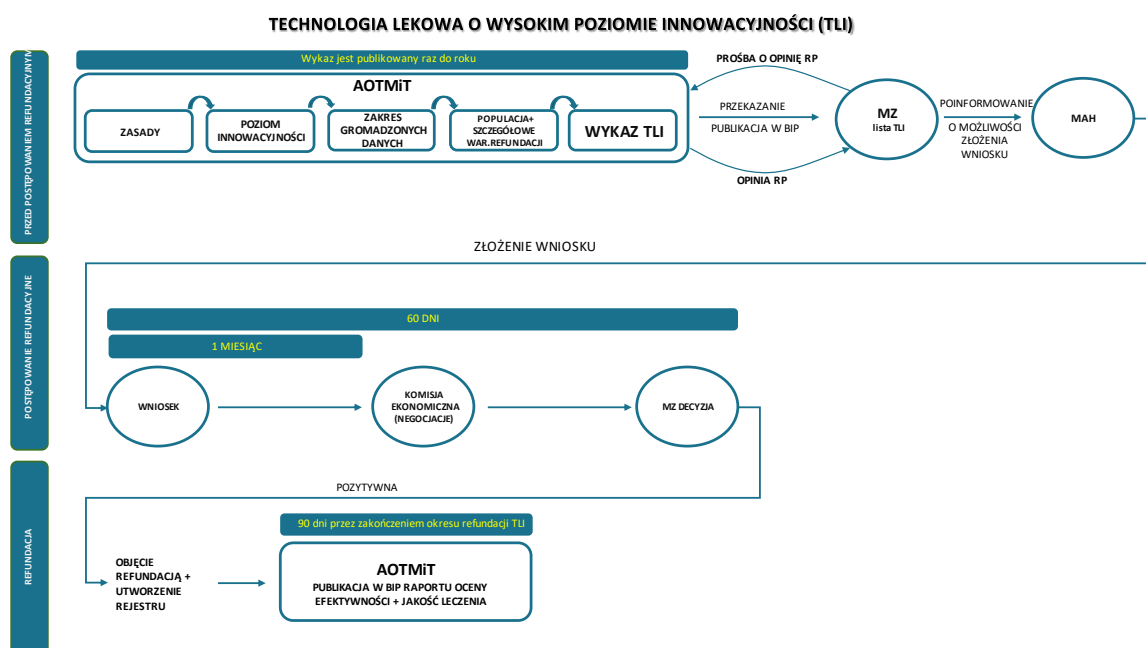


[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696>

Utworzenie wykazu TLI stanowi pierwszy etap procesu refundacyjno-cenowego dla technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Po tym etapie następuje utworzenie listy TLI przez Ministra Zdrowia w oparciu o opinię Rady Przejrzystości, opinie Konsultantów Krajowych oraz opinię Rzecznika Praw Pacjenta. Na podstawie listy TLI Ministra Zdrowia możliwe będzie składanie wniosków o objęcie refundacją zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1b u o ref. Przebieg procesu refundacyjno-cenowego dla technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przedstawiono poniżej.

Schemat 2. Przebieg procesu oceny TLI



[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

Do zadań Agencji należy także ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym między innymi wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Celem tworzenia rejestrów medycznych jest gromadzenie niezbędnych informacji do oceny skuteczności praktycznej pod kątem porównania ich skuteczności z przedstawioną w badaniach klinicznych dedykowanych poszczególnym technologiom medycznym. Rejestry medyczne mają za zadanie ocenę technologii medycznych w warunkach rzeczywistych oraz pośrednio poprawę bezpieczeństwa i skuteczności opieki sprawowanej nad pacjentami.

Ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych zostanie oparte m.in. na podstawie badań klinicznych, w tym na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących m.in. wyleczenia/odpowiedzi na zastosowane leczenie.



Ustalenie TLI oraz ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych, jest dokonywane przez Agencję w formie wykazu TLI, wykaz TLI przygotowywany jest nie rzadziej niż raz do roku.



2. IDENTYFIKACJA TECHNOLOGII LEKOWYCH

Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych², to leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne, z kolei określenie technologia lekowa oznacza technologię medyczną, której główną składową kosztową jest lek.

Ustawa o Funduszu Medycznym³ nadała kierunek oraz określiła ogólne zasady tworzenia wykazu TLI.

Podstawą do oceny było zestawienie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) o zarejestrowanych w EMA i dopuszczonych do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) produktów leczniczych w okresie 27.11.2020-26.11.2021 wg stanu na dzień 31.12.2021 r. W tym czasie zostało zarejestrowanych w EMA łącznie 89 leków stosowanych u ludzi, z czego aktualnie dopuszczonych do obrotu pozostaje 87 (2 produkty lecznicze utraciły ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

W procesie tworzenia wykazu TLI określone substancje czynne przypisano do poszczególnych wskazań. Precyzyjnie definiowano populację docelową (wskazania), gdyż brano pod uwagę szczegółową informację o jednostce chorobowej, stopniu zaawansowania choroby, zastosowanych liniach leczenia, stosowaniu terapii skojarzonych oraz wieku populacji docelowej. Dzięki temu wskazania zostały dookreślone w odniesieniu do każdego ocenianego produktu leczniczego i zdefiniowano technologie lekowe.

Na podstawie analizy wskazań, zdefiniowano 27 technologii lekowych (częścyczko-wskazań), które włączono do oceny.

² *Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 25 czerwca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.)*
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210001285>

³ *Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym (Dz. U. 2020 r. poz. 1875)*
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001875>



3. ANALIZA ZGODNIE Z OCENĄ TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

3.1 Opis ocenianej technologii lekowej/przedmiot analizy

Opis ocenianej technologii lekowej obejmuje m.in. nazwę handlową, postać i dawkę oraz opakowanie, nazwę substancji czynnej, oceniane wskazanie, pozostałe zarejestrowane wskazania, warunki dopuszczenia do obrotu, dawkowanie, drogę podania, mechanizm działania, grupę ATC, status leku sierocego, datę dopuszczenia do obrotu na podstawie art. 11 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.).

Charakterystykę ocenianej technologii przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i European Public Assessment Report (EPAR).

3.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii w skali globalnej), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

W oparciu o dane z Global Burden of Disease (GBD) edycja 2019 uwzględniono najważniejsze wskaźniki informujące o skali obciążenia chorobowego populacji Polski w odniesieniu do ujętych dla technologii wskaźników. Zastosowano następujące mierniki GBD opisujące stan zdrowia (dane dla obu płci i wszystkich grup wiekowych dla 2019 roku):

- liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY);
- współczynnik utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością na 100 tys. ludności (DALY/100 tys.);
- liczba utraconych lat życia w wyniku przedwczesnego zgonu (YLL);
- współczynnik utraconych lat życia w wyniku przedwczesnego zgonu na 100 tys. ludności (YLL/100 tys.);
- liczba i współczynnik utraconych lat życia w wyniku niesprawności (YLD i YLD/100);
- współczynnik zapadalności na 100 tys. ludności;
- współczynnik chorobowości na 100 tys. ludności;
- współczynnik umieralności na 100 tys.



Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej w celu odnalezienia technologii lekowych stosowanych / rekomendowanych w ocenianym wskazaniu oraz miejsca ocenianej technologii w procesie terapeutycznym.

Potencjalne komparatory dla ocenianych technologii lekowych zidentyfikowano przy uwzględnieniu danych z European public assessment report (EPAR) lub wytycznych postępowania medycznego oraz badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.3 Ocena wielkości populacji

Ocena obejmuje oszacowanie populacji docelowej na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych w kontekście ewentualnych wydatków związanych refundacją. Oszacowania przedstawiono w oparciu o dane dotyczące współczynników epidemiologicznych wg EPAR, dane przedstawione w odnalezionych polskich wytycznych klinicznych oraz inne dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych, ponadto uwzględniono dane KRN, GUS.

3.4 Ocena siły interwencji

Zgodnie m.in. z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016)⁴, a także ogólnie przyjętymi zasadami oceny efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) należy w pierwszej kolejności poszukiwać dowodów naukowych o możliwie najwyższym poziomie wiarygodności, czyli dowodów o najwyższej jakości w zakresie efektywności eksperymentalnej. Biorąc pod uwagę powszechnie stosowaną klasyfikację dowodów naukowych⁵, badania z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*; RCT) stanowią najlepsze pojedyncze źródło w zakresie efektywności eksperymentalnej.

W przypadku leków sierocych lub leków w chorobach rzadkich projektowanie badań wiąże się z wyzwaniami i ograniczeniami, w tym niską częstością występowania chorób, niejednorodnością populacji pacjentów, trudnościami w rekrutacji do badań klinicznych, słabo poznanym naturalnym przebiegiem choroby a także niejednokrotnie prowadzeniem badań na populacji pacjentów pediatrycznych. W związku z tym badania kliniczne leków sierocych/w chorobach rzadkich są badaniami mniejszymi niż innych leków nie sierocych, a przeprowadzenie badań wysokiej jakości z grupą kontrolną niejednokrotnie nie jest możliwe⁶. Ponadto trudno

⁴ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf

⁵ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996*

⁶ Day, S., Jonker, A. H., Lau, L., Hilgers, R. D., Irony, I., Larsson, K., Roes, K. C., & Stallard, N. (2018). *Recommendations for the design of small population clinical trials. Orphanet journal of rare diseases, 13(1), 195.* <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0931-2>



określić parametry kliniczne odnoszące się do chorób rzadkich/ultrarzadkich, ponieważ wiele z tych chorób jest słabo scharakteryzowanych lub niedostatecznie zbadanych. W szczególności identyfikuje się trudności w oszacowaniu oczekiwanej wielkości efektu terapii a także w określeniu najbardziej optymalnego czasu trwania badania z powodu ograniczonej wiedzy o przyczynach naturalnych choroby⁷.

Jeśli istnieje taka możliwość również w odniesieniu do leków sierocych, należy stosować złoty standard – badanie z randomizacją, z klinicznie istotnym punktem końcowym i długim okresem obserwacji. Natomiast jeśli nie jest to możliwe, organy regulacyjne np. EMA dopuszczają przyjęcie alternatywnych metodologii i źródeł dowodów naukowych w celu wzmocnienia ogólnej bazy dowodowej. W takich przypadkach szczególnie zwraca się uwagę, że badania powinny być wystarczająco długie, aby zapewnić pełną obserwację, a pacjenci powinni pozostać w badaniach tak długo, jak to możliwe, aby zapewnić odpowiednią ocenę wyników w długim horyzoncie czasu⁸.

Przy braku dostępnych badań o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT) w ocenie technologii lekowych zgodnie z zasadami HTA zasadne jest użycie danych m.in. z badań obserwacyjnych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o wyniki odnoszące się w szczególności do istotnych klinicznie punktów końcowych. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w zakresie wpływu analizowanej technologii na przeżycie, w tym punktów końcowych odnoszących się do zatrzymania progresji choroby, np. PFS; jakości życia, w tym punktów końcowych odnoszących się do przebiegu/nasilenia choroby czy wyleczenia oraz innych, zastępczych punktów końcowych, jeżeli nie odnaleziono danych w odniesieniu do ww. kategorii punktów końcowych. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono kluczowe zdarzenia niepożądane, które mogą mieć znaczenie przy całościowej ocenie technologii lekowej.

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny (wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library). Strategie wyszukiwania i struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Badania włączano do analizy na podstawie predefiniowanych kryteriów zgodnych ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

Wyszukiwanie uzupełniono o sprawdzenie doniesień o trwających/zakończonych badaniach klinicznych, dotyczących ocenianej technologii, poprzez strony www: clinicaltrials.gov i Biomedtracker.

Celem przedstawienia szerszych informacji o bezpieczeństwie przeszukano również strony internetowe pod kątem publikacji urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (EMA, FDA, URPL).

⁷ Hilgers RD, König F, Molenberghs G, Senn S. Design and analysis of clinical trials for small rare disease populations. *J Rare Dis Res Treat.* (2016) 1(3): 53-60

⁸ Day, S., Jonker, A. H., Lau, L., Hilgers, R. D., Irony, I., Larsson, K., Roes, K. C., & Stallard, N. (2018). Recommendations for the design of small population clinical trials. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0931-2>



Dokonano ekstrakcji danych z badań klinicznych włączonych do przeglądu. Analizie poddano punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych, ze szczególnym uwzględnieniem punktów klinicznie istotnych.

W zależności od charakteru wyników (dychotomiczne, ciągłe) przeprowadzono obliczenia poszczególnych parametrów względnych i bezwzględnych wraz z 95% przedziałami ufności. Kalkulacje przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel.

3.5 Ocena jakości dowodów naukowych

W ocenie jakości dowodów naukowych przedstawiono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z badań włączonych do analizy w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki / typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotnej utraty pacjentów z badań, braku informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych.

Ocenę jakości badań przeprowadzono z wykorzystaniem Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją lub z wykorzystaniem skali NICE do oceny badań jednoramiennych.

3.6 Ocena ekonomiczna

Koszty terapii i komparatora oparto na danych o cenach zbytu netto otrzymanych do hurtowni farmaceutycznych prowadzących działalność na terenie Rzeczypospolitej Polskiej oraz informacjach o cenach dostępnych w bazie EURIPID ((European Integrated Price Information Database) lub w innych dostępnych źródłach. W oparciu o dane cenowe i dotyczące dawkowania przedstawiono jednostkowe koszty terapii.

W ocenie ekonomicznej zawarto przegląd opublikowanych na świecie analiz HTA lub analiz ekonomicznych (Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja, Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>, Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>, Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>, Francja – <http://www.has-sante.fr/>, Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>, Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>, Australia – <http://www.health.gov.au>, Szwecja – <https://www.tlv.se/>, oszacowanie kosztów terapii i komparatora, a w uzasadnionych przypadkach wyniki modelowania.

3.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ocenę niepewności wnioskowania przeprowadzono w oparciu o:

- Niepewność metodyki materiału dowodowego
- Możliwość przeniesienia wyników badania do warunków polskich (transferability)
- Jakość danych pod kątem wykorzystania ich w analizie ekonomicznej.



3.8 Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

W procesie tworzenia wykazu, przygotowano również szczegółowe informacje dotyczące populacji, wskaźników oceny oraz oczekiwanych korzyści zdrowotnych. Zadanie to realizuje się z uwzględnieniem następujących etapów:

1. Określenie populacji docelowej na podstawie ocenianego wskazania.
2. Wskazanie, na podstawie badań klinicznych / rejestracyjnych, istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa, które proponuje się przyjąć jako wskaźniki oceny efektywności.
3. Wskazanie, na podstawie badań klinicznych / rejestracyjnych, oczekiwanych korzyści zdrowotnych dla zaproponowanych wskaźników efektywności (oczekiwane wartości proponuje się przyjąć jako wartości uzyskane dla punktów końcowych w badaniu z uwzględnieniem okresu obserwacji / leczenia w badaniu).



4. OPINIOWANIE PRZEZ RADĘ PRZEJRZYSTOŚCI

Rada Przejrzystości obradująca w pełnym składzie dokonując wskazania spośród technologii spełniających kryteria wskazane w rozdziale 2 powyżej, TLI, przeprowadzała ocenę uwzględniając następujące kryteria:

- Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce.
- Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu.
- Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu.
- Istotność najważniejszego punktu końcowego.
- Jakość dostępnych dowodów naukowych.

TLI zostały wyłonione przez Radę Przejrzystości obradującą w pełnym składzie w etapach, które obejmowały:

- szczegółową ocenę oraz dyskusję poszczególnych technologii lekowych m.in. na podstawie opracowań analitycznych Agencji,
- finalną weryfikację, zakończoną wydaniem opinii Rady Przejrzystości dotyczącej technologii lekowych, które w szczególności należy uwzględnić w wykazie TLI. (dokument udostępniony w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji).



5. PRZYGOTOWANIE I PUBLIKACJA WYKAZU TLI

W toku prac przygotowano następujące dokumenty (dostępne w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji):

- szczegółowe zasady stosowania TLI wraz z określeniem oczekiwanych korzyści zdrowotnych oraz wskaźników oceny efektywności terapii,
- opracowania analityczne w formie raportów dla ocenianych technologii lekowych.

Zebrany materiał analityczny jest także dostępny w aplikacji dedykowanej ocenie TLI.

W trakcie przygotowywania wykazu TLI pod uwagę wzięto:

- wyniki raportów dla ocenianych technologii lekowych,
- opinię Rady Przejrzystości,
- wymagane ustawowo dane gromadzone w rejestrze medycznym, dotyczące:
 - ✓ populacji docelowej,
 - ✓ szczegółowych warunków stosowania TLI,
 - ✓ wskaźników oceny efektywności terapii,
 - ✓ oczekiwanych korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania TLI.

W oparciu o przyjętą metodykę i biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, zgodnie z art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji utworzono wykaz TLI (udostępniony w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji).

W wykazie TLI z dnia 25 lutego 2022 r. ujęto 21 technologii lekowych.