



ZASADY TWORZENIA WYKAZU TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI

Warszawa 14 marca 2025 r.

1. INFORMACJE PODSTAWOWE

Zgodnie z brzmieniem art. 40a ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ (ustawa o refundacji), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencja), w ramach prac nad kolejnym wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (wykaz TLI), przeprowadziła ocenę oczekiwanych efektów zdrowotnych kierując się m.in.:

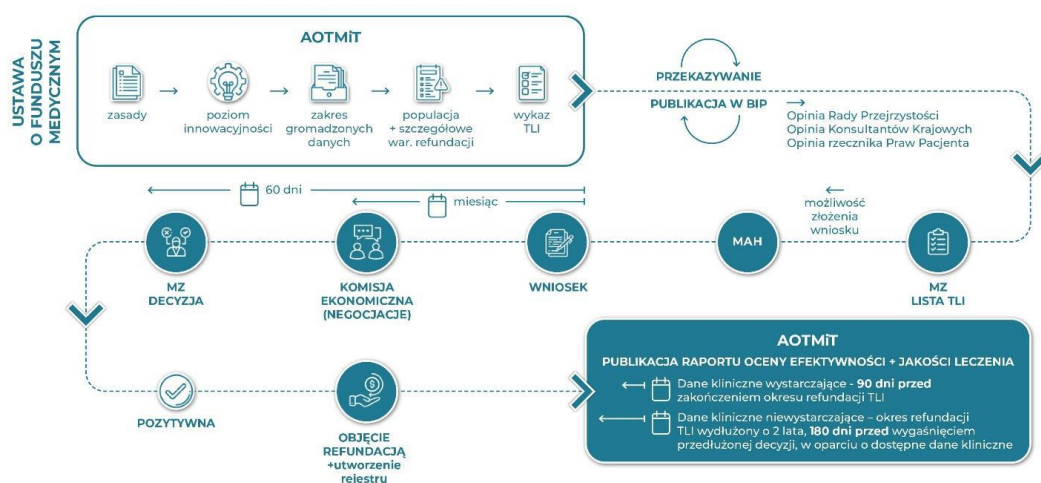
- priorytetami zdrowotnymi,
- niezaspokojoną potrzebą zdrowotną,
- jakością danych naukowych,
- siłą analizowanej interwencji,
- wielkością populacji docelowej.

Proces tworzenia wykazu TLI składa się z następujących etapów:

- ✓ identyfikacja technologii lekowych do szczegółowej oceny,
- ✓ analiza zgodnie z wiedzą z zakresu HTA,
- ✓ przygotowanie i publikacja wykazu TLI.

Utworzenie wykazu TLI to pierwszy etap procesu refundacyjnego dla technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Kolejnym jest utworzenie przez Ministra Zdrowia listy TLI po wcześniejszym zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta. Umieszczenie technologii na liście TLI umożliwia przejście do następnego etapu, czyli składania zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji wniosków o objęcie danej technologii refundacją.

Innowacyjna technologia lekowa zostaje objęta refundacją tylko wówczas gdy wniosek przejdzie pozytywnie całą procedurę określoną w przepisach ustawy o refundacji. Przebieg procesu refundacyjno-cenowego dla technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przedstawiono poniżej.



¹ Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.

Wykres 1. Przebieg procesu refundacyjnego dla technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności

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 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 Refundacji nadaje kierunek oraz określa 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 od 1 stycznia 2024 do 31 grudnia 2024 r. i dla których informacja o dopuszczeniu do obrotu została opublikowana w tym czasie. Ocenie poddano produkty, dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu obejmuje zastosowanie w onkologii lub w chorobach rzadkich (uwzględniono leki ze statusem *orphan*) oraz które nie stanowią leków generycznych ani biopodobnych.

W procesie tworzenia wykazu TLI określone substancje czynne przypisano do poszczególnych wskazań. Precyzyjnie definiowano populację docelową (wskazania) biorąc 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.

W oparciu o przeprowadzoną analizę, zdefiniowano 21 technologii lekowych (substancje czynne stosowane w określonym wskazaniu), które włączono do oceny.

3. ANALIZA ZGODNIE Z OCENĄ TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Oceniana technologia lekowa – 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

² Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.

działania, grupę ATC, status leku sierocego, datę dopuszczenia do obrotu na podstawie art. 11 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne³.

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

Informacje zawarte w tym rozdziale dostarczają wniosków na temat ocenianej substancji – czy jest to cząsteczka istotnie różniąca się od obecnie dostępnych dla ocenianego wskazania oraz czy mechanizm działania jest odmienny od mechanizmu dostępnych produktów.

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.

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

Przeprowadzono również przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT celem zestawienia technologii lekowych o wskazaniach jak najbardziej zbliżonych do wskazania ocenianego w TLI.

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

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Dodatkowo, w rozdziale przedstawiono podsumowanie oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków z otrzymanych opinii eksperckich dotyczących ocenianej technologii.

W podsumowaniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych dostępnych w Polsce wyłoniono opcję terapeutyczną, która w ocenie analityków Agencji jest najbardziej odpowiednim komparatorem dla ocenianej technologii w warunkach polskich.

Ocena wielkości populacji

Ocena obejmuje oszacowanie populacji docelowej na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych w kontekście ewentualnych wydatków związanych z refundacją. Oszacowania przedstawiono w oparciu o dane dotyczące współczynników epidemiologicznych wg EPAR, dane przedstawione w odnalezionych wytycznych klinicznych, poprzednie opracowania analityczne i analizy weryfikacyjne Agencji oraz inne dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Uwzględniano ponadto dane KRN, GLOBOCAN i GUS.

Dowody naukowe oraz ocena ich jakości

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

³ Dz. U. z 2024 r., poz. 686 z późn. zm

⁴ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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 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.

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 stronę [www: clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

W ramach procesu TLI przyjęto zasadę, że typ dowodów naukowych włączanych do analizy to badania rejestracyjne ocenianej technologii oraz w ramach przeglądu systematycznego – badania pierwotne RCT, jeśli występują.

Ocena jakości wykonana została dla głównego badania rejestracyjnego 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, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA.

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 czy braku

⁵ 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.

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.

informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych.

Dodatkowo przedstawiono ograniczenia badania wynikające z jego metodyki oraz ograniczenia danych do modelowania.

Ocena siły interwencji

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o wyniki odnoszące się w szczególności do istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniu rejestracyjnym. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w zakresie wpływu analizowanej technologii na przeżycie, wyleczenie, jakość życia, zatrzymanie progresji choroby, np. PFS oraz innych, zastępczych punktów końcowych. W ocenie bezpieczeństwa ujęto wszelkie dostępne wyniki dla ocenianej technologii, tj. pochodzące z głównego badania rejestracyjnego i badań wspierających oraz uwzględniono kluczowe zdarzenia niepożądane, które mogą mieć znaczenie przy całościowej ocenie technologii lekowej.

Celem przedstawienia szerszych informacji o bezpieczeństwie przeszukano również strony internetowe pod kątem publikacji urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (URPL, FDA, europejska baza EudraVigilance oraz prowadzona przez WHO VigiAccess).

Ocena ekonomiczna

Przedstawiono oszacowanie kosztów terapii i komparatora, a w uzasadnionych przypadkach wyniki modelowania. Koszty terapii i komparatora oparto na informacjach o cenach dostępnych w bazie EURIPID (European Integrated Price Information Database), danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie leków refundowanych lub w innych dostępnych źródłach. W oparciu o dane cenowe i dotyczące dawkowania przedstawiono koszty terapii w horyzoncie rocznym oraz dożywotnim (lub w oczekiwanym czasie PFS).

W ocenie ekonomicznej zawarto również przegląd opublikowanych na świecie analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych.

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 farmakoekonomicznej.

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. UTWORZENIE WYKAZU TLI

Przeanalizowano i oceniono spełnienie przez poszczególne technologie lekowe kryteriów

wynikających z ustawy o refundacji: tj. uwzględniając wiedzę z zakresu oceny technologii medycznych, w szczególności oczekiwane efekty zdrowotne, biorąc pod uwagę między innymi siłę interwencji, jakość danych naukowych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wielkość populacji docelowej oraz priorytety zdrowotne.

Technologie lekowe zostały wyłonione w etapach, które obejmowały szczegółową ocenę oraz dyskusję dotyczącą poszczególnych technologii lekowych na podstawie przygotowanych opracowań analitycznych Agencji, dyskusji z ekspertami klinicznymi oraz finalną weryfikację, zakończoną utworzeniem wykazu.

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.

W trakcie przygotowywania wykazu TLI pod uwagę wzięto:

- wyniki raportów dla ocenianych technologii lekowych,
- 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 zgodnie z art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji utworzono wykaz TLI (udostępniony w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji).

W wykazie TLI z dnia 14 marca 2025 r. ujęto 6 technologii lekowych.