



# Zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej

---

Tytuł:

Zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.

Warszawa, sierpień 2021

Projekt okładki:

Anna Widlarz-Duda

Wersja 1.0

Dzieło w całości chronione jest prawem autorskim. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej zgody Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dotyczy to również sporządzania fotokopii, mikrofilmów, tłumaczenia oraz przenoszenia danych do systemów komputerowych.

Niniejsza publikacja stanowi utwór w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062 z późn. zm.), do którego autorskie prawa majątkowe przysługują Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Cytowanie fragmentów tego utworu powinno być w związku z art. 29 ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021r. poz. 1062 z późn. zm.) opatrzone informacją na temat jego źródła w następującej postaci: [tytuł utworu, AOTMiT, Warszawa, data wydania] i nie powinno prowadzić do wypaczenia znaczenia treści informacji zawartych w utworze.

Korzystanie z utworu w inny sposób niż jego cytowanie, wymaga zgody Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W przypadku naruszenia prawa autorskiego zastosowanie mają przepisy ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa  
[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)





## Spis treści

1.	INFORMACJE PODSTAWOWE.....	3
2.	IDENTYFIKACJA TECHNOLOGII LEKOWYCH.....	6
3.	ANALIZA ZGODNIE Z OCENĄ TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	8
4.	OPINIOWANIE PRZEZ RADĘ PRZEJRZYSTOŚCI.....	15
5.	PRZYGOTOWANIE I PUBLIKACJA WYKAZU TLK.....	16



## 1. INFORMACJE PODSTAWOWE

Działając na podstawie art. 40a ust. 8 w związku z art. 40a ust. 4 ustawy o refundacji<sup>1</sup> (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 wysokiej wartości klinicznej (zwany dalej „wykazem TLK”, a technologia lekowa o wysokiej wartości klinicznej „TLK”), 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.

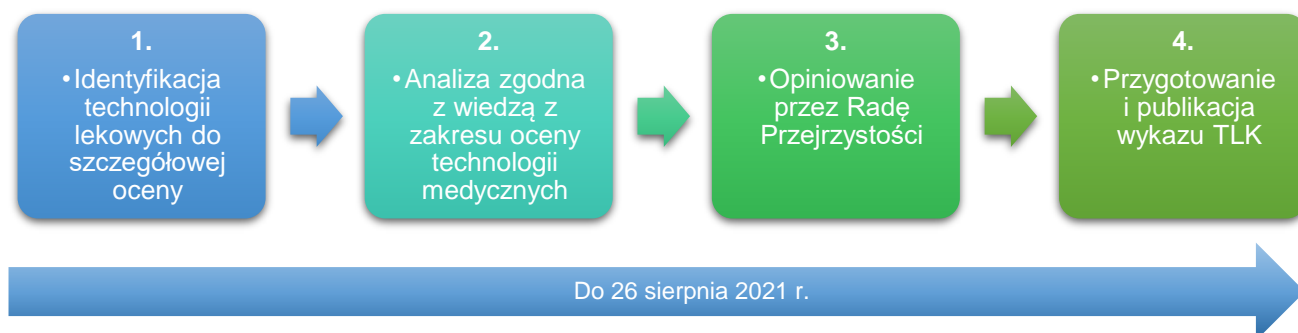
Ustalenie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej oraz ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych, jest dokonywane przez Agencję w formie wykazu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, wykaz TLK przygotowywany jest jeden raz.

Proces tworzenia wykazu TLK składa się z następujących etapów:

1. Identyfikacja technologii lekowych do szczegółowej oceny.
2. Analiza zgodnie z oceną technologii medycznych.
3. Opiniowanie przez Radę Przejrzystości.
4. Przygotowanie i publikacja wykazu TLK zgodnie z wymogami u o ref.

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

*Schemat 1. Proces tworzenia wykazu TLK*



[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT]

<sup>1</sup> 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>



Zadaniami Agencji związanymi z utworzeniem wykazu technologii o wysokiej wartości klinicznej jest:

1. Określenie zasad tworzenia wykazu,
2. Przygotowanie wykazu TLK w oparciu o wiedzę z obszaru oceny technologii medycznych,
3. Ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Celem tworzenia rejestrów 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.

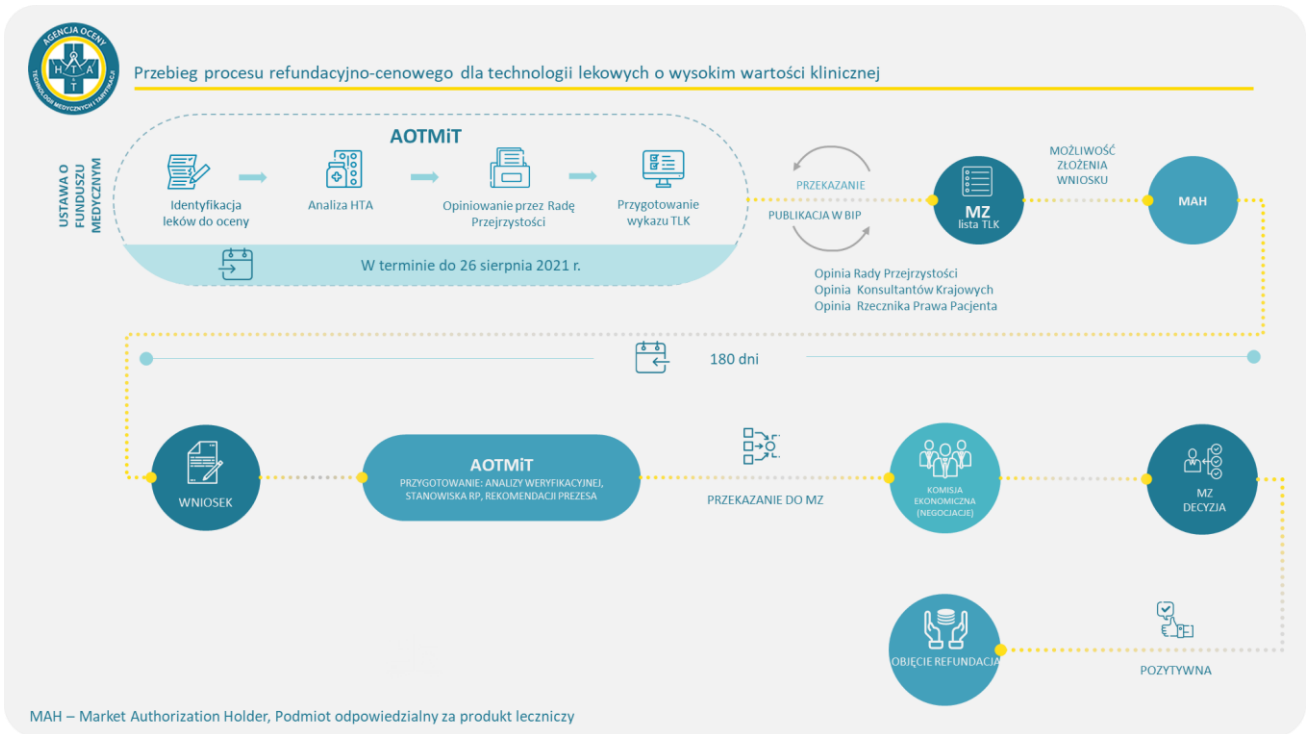
Rejestry medyczne tworzone na potrzeby wykazu technologii o wysokiej wartości klinicznej będą obejmowały pacjentów:

- z określonym rozpoznaniem, stanem chorobowym - będą to pacjenci spełniający kryteria włączenia do leczenia dedykowaną technologią medyczną,
- u których zastosowano określony produkt leczniczy uwzględniony na wykazie technologii o określonej wartości klinicznej,
- poddanych monitorowaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj. pacjentów, którym w trakcie terapii wykonywane są badania obrazowe i laboratoryjne.

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 wyleczenia/odpowiedzi na zastosowane leczenie. Utworzenie wykazu TLK stanowi pierwszy etap procesu refundacyjno-cenowego dla technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Po tym etapie następuje utworzenie listy TLK przez Ministra Zdrowia w oparciu o opinię Rady Przejrzystości, opinie Konsultantów Krajowych oraz opinię Rzecznika Praw Pacjenta. Na podstawie listy TLK Ministra Zdrowia możliwe będzie składanie wniosków o objęcie refundacją zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1a. Przebieg procesu refundacyjno-cenowego dla technologii lekowych o wysokim wartości klinicznej przedstawiono poniżej.



Schemat 2. Przebieg procesu refundacyjno-cenowego technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, w tym tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej





## 2. IDENTYFIKACJA TECHNOLOGII LEKOWYCH

Technologia medyczna w rozumieniu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych<sup>2</sup>, 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 Medycznym<sup>3</sup> nadała kierunek oraz określiła ogólne zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej obejmujące następujące kryteria:

- ocenie poddane są leki, dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej w Unii Europejskiej została wydana od dnia 1 stycznia 2017 r. Proces analityczny wymagał określenia również daty odcięcia danych przy wyborze leków analizowanych w toku prac nad ww. wykazem, który w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia ustalono na dzień 31 grudnia 2020 roku.

Wobec powyższego na potrzeby analizy wzięto pod uwagę produkty lecznicze zarejestrowane w okresie: 1 stycznia 2017 roku – 31 grudnia 2020 roku;

- ocenie poddano produkty lecznicze zawierające substancje czynne w danym wskazaniu, które do dnia opublikowania wykazu TLK nie zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych;
- z oceny wyłączono leki generyczne i biopodobne, których substancja czynna w danym wskazaniu została objęta finansowaniem ze środków publicznych w Polsce (dla produktów leczniczych z wykazu TLK zakłada się konieczność przeprowadzenia pełnej oceny technologii medycznych uwzględniając obowiązek przedłożenia analiz, o których mowa w art. 25a pkt 14 ustawy o refundacji<sup>4</sup>, a dla produktów leczniczych, których odpowiedniki znajdują się w wykazie leków refundowanych najprostszą alternatywą jest objęcie refundacją w ścieżce dla odpowiednika, z uwzględnieniem jedynie analizy, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. a ustawy o refundacji<sup>4</sup>);
- z oceny wyłączono leki ujęte w I wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;

---

<sup>2</sup> 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) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210001285>

<sup>3</sup> 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>

<sup>4</sup> Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000523>



- z oceny wyłączono leki, które mogą być finansowane w ramach „Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2019–2023”<sup>5</sup>, programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017–2021”<sup>6,7</sup>, Narodowego Programu Szczepień przeciw COVID-19, Programu Szczepień Ochronnych (PSO)<sup>8</sup>;
- z procesu oceny wyłączono leki wycofane z obrotu w okresie prac na wykazem.

Uwzględniając powyższe założenia, do oceny zgodnie z HTA włączono 374 technologie lekowe (produkt leczniczy oraz wskazanie, przyjęte rozwiązanie miało na celu wyszczególnienie wszystkich technologii biopodobnych i generycznych, które w tym okresie uzyskały dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej). Z uwagi na potrzebę systematycznej i przejrzystej oceny, przygotowano aplikację dedykowaną wykazowi TLK umożliwiającą prezentację danych dotyczących ocenianych technologii medycznych. Aplikacja zawiera informacje niezbędne do selekcji technologii w oparciu o ustalone kryteria oraz przeprowadzenia analizy i jest dostępna pod linkiem: <https://tlk.aotm.gov.pl/#/>

---

<sup>5</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>

<sup>6</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie-antyretrowirusowe-osob-zyjacych-z-wirusem-hiv-w-polsce>

<sup>7</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000290>

<sup>8</sup> Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.117) <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2020/117/>





### 3. ANALIZA ZGODNIE Z OCENĄ TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

#### 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), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### **Global Burden of Disease (GBD)**

W oparciu o dane z Global Burden of Disease 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.

#### **Ocena dostępnych opcji terapeutycznych**

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej w celu odnalezienia technologii lekowych stosowanych / rekomendowanych w ocenianym wskazaniu oraz miejsca ocenianej technologii w procesie terapeutycznym. Przyjęto wyszukiwanie w pierwszej kolejności polskich wytycznych w danym wskazaniu, następnie europejskich, w przypadku ich braku - amerykańskich.

Potencjalne komparatory dla ocenianych technologii lekowych zidentyfikowano przy uwzględnieniu danych z European public assessment report (EPAR) lub wytycznych postępowania medycznego.

Przeanalizowano również, które z wybranych komparatorów są dostępne i finansowane ze środków publicznych w poszczególnych wskazaniach.



### Life years gained (LYG)

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST (ang. restricted mean survival time), która mierzy średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (truncation time, tau). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL). RMST można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego tau. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (ang. life years gained) to różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora.

Dla interwencji, dla których były dostępne odpowiednie dane pochodzące z badań dwuramiennych przedstawiających przeżycie całkowite przeprowadzono analizę i wyliczono wartości LYG oraz określono wartości RMST.

### Ocena wielkości populacji

Ocena obejmowała oszacowania wielkości populacji docelowej w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz inne dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

#### Ocena kliniczna, w tym ocena oczekiwanych efektów zdrowotnych i siły interwencji

Wysoka wartość kliniczna leku jest pojęciem złożonym, jak wskazano w ustawie o Funduszu Medycznym jej ocena skupia się w szczególności na oczekiwanych efektach zdrowotnych w kontekście możliwych do zaspokojenia potrzeb zdrowotnych, czyli uwzględnia m.in. siłę ocenianej interwencji, jakość dostępnych danych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oraz wielkość populacji.

Zgodnie m.in. z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016)<sup>9</sup>, a także ogólnie przyjętymi zasadami oceny efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) należy w pierwszej kolejności poszukiwać dowodów naukowych o możliwie najwyższym poziomie wiarygodności, czyli dowody o najwyższej jakości w zakresie efektywności eksperymentalnej. Biorąc pod uwagę powszechnie stosowaną klasyfikację dowodów naukowych<sup>10</sup>, badania z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*; RCT) stanowią najlepsze pojedyncze źródło w zakresie efektywności eksperymentalnej.

---

<sup>9</sup> 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](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)

<sup>10</sup> 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*



Zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami, badania eksperymentalne – m.in. poprzez zastosowanie randomizacji (losowy dobór do grup) – zapewniają wyeliminowanie wpływu znanych i nieznanymi czynników zakłócających. Aby przedstawiane wyniki odzwierciedlały rzeczywisty wpływ interwencji na oceniane punkty końcowe, wyjściowe (początkowe) prawdopodobieństwo wystąpienia punktów końcowych (rokowanie) musi być identyczne. Jedynym znanym sposobem uzyskania równego rozłożenia czynników zakłócających między grupą eksponowaną (grupą eksperymentalną) i grupą kontrolną (bez ekspozycji) jest wyżej opisany dobór losowy (randomizacja)<sup>11</sup>.

Oprócz badań z randomizacją grupę badań eksperymentalnych stanowią również badania z grupą kontrolną bez randomizacji. Badania te potencjalnie również mogą dostarczać danych dotyczących efektywności klinicznej. Należy jednak zaznaczyć, że przy interpretacji wyników badań z grupą kontrolną bez randomizacji należy podchodzić z większą ostrożnością.

Oprócz badań eksperymentalnych (badań z randomizacją i bez niej) źródłem danych o efektywności poszczególnych technologii lekowych mogą być badania o niższym poziomie wiarygodności, czyli badania obserwacyjne (badania nieeksperymentalne). Grupę tę stanowią m.in. badania z grupą kontrolną (badania obserwacyjne analityczne – badania kohortowe, kliniczno-kontrolne lub przekrojowe) lub bez grupy kontrolnej (badania obserwacyjne opisowe – opis przypadku, opis serii przypadków)<sup>12</sup>.

W przypadku 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, w przypadku opracowanej metodologii selekcji technologii lekowych o szczególnym znaczeniu klinicznym.

Należy podkreślić, że wyniki pochodzące z pojedynczych badań jednoramiennych nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków co do wyższości lub równoważności technologii ocenianej z dostępnym komparatorem (lub komparatorami), tym samym decyzja o tym czy dana technologia lekowa charakteryzuje się wysoką wartością kliniczną i zaspokaja potrzeby populacji może być obciążona wysokim ryzykiem błędu i jest niepewna.

W przypadku leków sierocych lub leków w chorobach rzadkich projektowanie badań wiąże się z wyzwaniem i ograniczeniami, w tym niską częstością występowania chorób, niejednorodnością populacji pacjentów, trudnościami w rekrutacji do badań klinicznych, słabo poznany naturalny przebieg 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 możliwe<sup>13</sup>. Ponadto trudno

---

<sup>11</sup> Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. [red.] P. Gajewski; Medycyna Praktyczna, Kraków 2008

<sup>12</sup> Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. [red.] P. Gajewski; Medycyna Praktyczna, Kraków 2008

<sup>13</sup> 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 choroby<sup>14</sup>.

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 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 czasu<sup>15</sup>.

Wybór punktów końcowych na podstawie, których będą podejmowane decyzje powinien opierać się na ich istotności i ważności dla pacjenta w kontekście podejmowania decyzji klinicznych, a nie na tym, jakie wyniki są mierzone i dla których dostępne są dowody.

Przywołując metodologię GRADE, w sytuacji opracowywania przeglądu systematycznego, wytycznych praktyki klinicznej lub innych zaleceń i podejmowania decyzji w systemie opieki zdrowotnej pierwszym istotnym krokiem jest zdefiniowanie ważności punktów końcowych pod kątem podejmowania decyzji. Rankowanie punktów końcowych według ich względnego znaczenia może pomóc skupić uwagę na tych punktach końcowych, które są uważane za najważniejsze dla pacjenta. Metodologia GRADE dla opracowujących wytyczne praktyki klinicznej wskazuje, że zastępcze punkty końcowe można uwzględnić wyłącznie w sytuacji gdy brakuje dowodów na wyniki istotne dla populacji. Tym samym, za każdym razem należy określić wyniki istotne dla populacji i, tylko jeśli to konieczne, można uwzględnić surogaty, jako substytuty w celu zastąpienia tych ważnych punktów końcowych. Jednakże opieranie decyzji na zastępczych punktach końcowych może wiązać się z dużymi niepewnościami i niską ich jakością<sup>16,17</sup>. Zalecenia GRADE odnoszą się do opracowywania wysokiej jakości przeglądów systematycznych oraz opartych na dowodach naukowych wytycznych praktyki klinicznej.

Przeżycie całkowite (OS) jest uważane za „złoty standard” miary korzyści stosowania danej technologii medycznej w określonym wskazaniu i stanowi głównym punkt końcowy w badaniach klinicznych. Powszechnie

---

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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>

<sup>16</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400

<sup>17</sup> Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Dostęp: [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook)



uznaje się, że OS jest jednoznaczny<sup>18</sup>, bezstronny, zdefiniowany jako punkt końcowy o pierwszorzędym znaczeniu klinicznym, a pozytywne wyniki dostarczają dowodów naukowych potwierdzających, że oceniana interwencja przedłuża życie pacjenta<sup>19,20</sup>.

Zdarzają się badania kliniczne, które oceniają zamiast istotnych punktów końcowych ich surogaty. Punkty końcowe o charakterze surogatowym powinny mieć jasne uzasadnienie kliniczne lub mieć silny i zwalidowany związek między surogatem a rozważanym, ostatecznym punktem końcowym. Jednym z powszechnie stosowanych w badaniach klinicznych surogatowych punktów końcowych jest przeżycie bez progresji (PFS). Chociaż uznaje się, że OS jest najważniejszym punktem końcowym korzyści klinicznych, utrzymuje się pogląd, że poprawa PFS jest mniej ważnym, ale nadal istotnym klinicznie punktem końcowym per se<sup>21</sup>. W szczególności w onkologii, ze względu na specyfikę i charakterystykę jednostek chorobowych, PFS jest często stosowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, zamiast przeżycia całkowitego (OS) – najbardziej istotnego klinicznie punktu końcowego. PFS rozumiany jako przeżycie bez istotnych objawów klinicznych związanych z chorobą i leczeniem, może być traktowany jako miara jakości życia i w takiej sytuacji może być interpretowany jako istotny klinicznie punkt końcowy (jeżeli do leczenia kwalifikowani są ludzie w dobrym stanie ogólnym i ten stan może ulec wydłużeniu – to jest miara przeżycia w dobrym stanie zdrowia).

W ramach przyspieszonej rejestracji technologii lekowych w EMA i FDA istnieje możliwość zastosowania niezwalidowanych surogatowych punktów końcowych, jednakże podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia wyników badań porejestacyjnych, które potwierdzają przedstawioną uprzednio we wniosku rejestracyjnym skuteczność kliniczną.

W badaniach oceniających skuteczność kliniczną technologii lekowych we wskazaniach hematoonkologicznych wykazanie poprawy przeżycia całkowitego (OS) jest trudne, ponieważ wymaga długiego okresu obserwacji, co może być niemożliwe lub utrudnione, np. z powodu stosowania wielu kolejnych linii leczenia w chorobach układu krwiotwórczego. Z tego powodu inne punkty końcowe mogą być rozważane jako wskaźniki korzyści klinicznej<sup>22</sup>. Jednym z takich punktów końcowych jest PFS, który można wykorzystać do przewidywania OS, a wyniki badań (m. in. dotyczących szpiczaka mnogiego, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, przewlekłej białaczki szpikowej) sugerują, że zaobserwowane efekty interwencji ocenianej na PFS są pozytywnie skorelowane z wpływem leczenia na OS i mogą zapewniać dodatkowe miesiące OS uzyskanego

---

<sup>18</sup> Food and Drug Administration (2018). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry*. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/media/71195/download>

<sup>19</sup> Driscoll, J. J., & Rixe, O. (2009). Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 15(5), 401–405.

<sup>20</sup> Delgado, A., & Guddati, A. K. (2021). *Clinical endpoints in oncology - a primer*. *American journal of cancer research*, 11(4), 1121–1131.

<sup>21</sup> *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. EMA/768937/2012

<sup>22</sup> Smith, B. D., DeZern, A. E., Bastian, A. W., & Durie, B. (2017). Meaningful endpoints for therapies approved for hematologic malignancies. *Cancer*, 123(10), 1689–1694



z każdego miesiąca PFS<sup>23,24,25,26</sup>. W takim przypadku można interpretować to jako zatrzymane na pewien czas postępu choroby, co staje się celem leczenia. Trudności i ograniczenia wnioskowania wiążą się wtedy z koniecznością uwzględnienia działań niepożądanych, spadku jakości życia i ogólnego stanu zdrowia po leczeniu.

Innym punktem końcowym, który uznaje się za istotny z punktu widzenia analizy jest jakość życia. W przypadku braku takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) można uznać za wynik oceny skuteczności leczenia. Ocena jakości życia ma szczególne znaczenie w obszarze onkologii. FDA uznaje HRQoL za punkt końcowy, który ocenia bezpośrednie korzyści kliniczne dla pacjenta<sup>27</sup>. Jakość życia związana ze stanem zdrowia jest obecnie powszechnie uwzględniana w projektowaniu badań klinicznych jako pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy<sup>28</sup>.

Przyjęte podejście do analizy punktów końcowych podczas prac nad tworzeniem wykazu TLK, zakłada, że do analizy zostaną włączone te technologie lekowe, których badania rejestracyjne oceniały istotne klinicznie punkty końcowe. Podejmowanie decyzji o wysokiej wartości klinicznej technologii lekowej powinno opierać się na punktach końcowych, które mają istotny wpływ na stan kliniczny pacjenta. Zastępcze punkty końcowe lub pośrednie punkty końcowe to zazwyczaj parametry laboratoryjne, obrazowe, kliniczne lub fizjologiczne (czynnościowe) i na ogół nie mają one mocy statystycznej do oceny wyników istotnych klinicznie<sup>29</sup>. W badaniu przekrojowym oceniającym siłę korelacji zastępczych punktów końcowych wymienionych w tabeli publikowanej przez FDA (ang. Food and Drug Administration) (zawierającej zastępcze punkty końcowe, które były podstawą zatwierdzenia lub udzielenia licencji leku lub produktu biologicznego) z całkowitym przeżyciem wskazano, słabą lub brak korelacji pomiędzy wykazanym efektem leczenia na podstawie surogatów a wpływem leczenia na OS. Co więcej siła korelacji pomiędzy surogatem a klinicznie istotnym punktem końcowym może się różnić między

---

<sup>23</sup> Dimopoulos, M., Sonneveld, P., Nahi, H., *Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Value in Health, Volume 20, Issue 9, A408*

<sup>24</sup> Lewandowski K. Zależność między wynikami terapii a przyjętymi kryteriami oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu wolnego od zdarzeń — analiza na podstawie wyników stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia 2011, tom 2, nr 2, 99–104*

<sup>25</sup> Shi, Q., Schmitz, N., Ou, F. S., Dixon, J. G., Cunningham, D., Pfreundschuh, M., Seymour, J. F., Jaeger, U., Habermann, T. M., Haioun, C., Tilly, H., Ghesquieres, H., Merli, F., Ziepert, M., Herbrecht, R., Flament, J., Fu, T., Coiffier, B., & Flowers, C. R. (2018). *Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 36(25), 2593–2602*

<sup>26</sup> Cartier, S., Zhang, B., Rosen, V. M., Zarotsky, V., Bartlett, J. B., Mukhopadhyay, P., Wagner, S., & Davis, C. (2015). *Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. Oncology research and treatment, 38(3), 88–94*

<sup>27</sup> Fiteni, F., Pam, A., Anota, A., Vernerey, D., Paget-Bailly, S., Westeel, V., & Bonnetain, F. (2015). *Health-related quality-of-life as co-primary endpoint in randomized clinical trials in oncology. Expert review of anticancer therapy, 15(8), 885–891.*

<sup>28</sup> Julie Lemieux, Pamela J. Goodwin, Louise J. Bordeleau, Sophie Lauzier, Valérie Thériège, *Quality-of-Life Measurement in Randomized Clinical Trials in Breast Cancer: An Updated Systematic Review (2001–2009), JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 103, Issue 3, 2 February 2011, Pages 178–231.*

<sup>29</sup> Pedrazzi V, Figueiredo FAT, Adami LE, Furlaneto F, Palioto DB, Messori MR. *Surrogate endpoints: when to use and when not to use? A critical appraisal of current evidences. Braz Oral Res. 2020;34 Suppl 2:e074. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0074. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32785485.*



poszczególnymi typami nowotworów. Autorzy podkreślają, że zastępcze punkty końcowe powinny pozwolić na przewidywanie korzyści klinicznych pacjenta, aby mogły wspierać decyzje dotyczące rejestracji leków przez odpowiednie agencje<sup>30</sup>. Biorąc pod uwagę

W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono kluczowe wyniki odnoszące się do skuteczności klinicznej analizowanej technologii w zakresie wpływu 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.

Ocena siły interwencji została zmierzona wielkością efektu zdrowotnego ocenionego w badaniu klinicznym.

#### Ocena jakości dowodów naukowych

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.

---

<sup>30</sup> Gyawali, B., Hey, S. P., & Kesselheim, A. S. (2020). Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine*, 21, 100332.



## 4. OPINIOWANIE PRZEZ RADĘ PRZEJRZYSTOŚCI

Rada Przejrzystości opiniując technologie lekowe brane pod uwagę w procesie tworzenia wykazu TLK, brała pod uwagę przede wszystkim

- dużą skuteczność kliniczną,
- akceptowalny profil bezpieczeństwa,
- niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

W procesie wyłaniania technologii do wykazu dokonano wstępnej selekcji leków o dużej skuteczności klinicznej oraz przeprowadzono szczegółową ocenę i dyskusję poszczególnych pozycji przez Zespoły Rady. Rada Przejrzystości obradująca w dniu 23 sierpnia 2021 r. w pełnym składzie wydała opinię dotyczącą technologii lekowych, które w szczególności należy uwzględnić w wykazie TLK.





## 5. PRZYGOTOWANIE I PUBLIKACJA WYKAZU TLK

Na podstawie wyników raportów oraz opinii Rady Przejrzystości, biorąc pod uwagę wymagane ustawowo dane gromadzone w rejestrze medycznym, w tym:

- populację docelową,
- szczegółowe warunki stosowania technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej,
- wskaźniki oceny efektywności terapii,
- oczekiwane korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania TLK;

utworzono wykaz TLK, który został opublikowany w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji.



**BIBLIOTEKA  
AOTMiT**

