

Mgr Aneta Mela-Kalicka

**Rekomendacje AOTMiT w poszczególnych obszarach
terapeutycznych na tle innych agencji HTA**

AOTMiT recommendations in specific therapeutic areas compared to other HTA agencies

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: Dr hab. n. med. Maciej Niewada

Warszawa 2024

Słowa kluczowe: ocena technologii medycznych, rekomendacje refundacyjne, AOTMiT, agencje HTA, refundacja leków

Keywords: health technology assessment, reimbursement recommendations, AOTMiT, HTA agencies, drug reimbursement

Pragnę serdecznie podziękować:

Promotorowi dr hab. n. med. Maciejowi Niewadzie

Dziękuję za wieloletnią opiekę promotorską i merytoryczną – jestem bardzo wdzięczna za nieustające wsparcie na każdym etapie tworzenia pracy doktorskiej. Dziękuję za życzliwość, cierpliwość, zaangażowanie, cenne wskazówki, które były dla mnie inspiracją do dalszego rozwoju naukowego oraz wszelką pomoc udzieloną w trakcie prowadzenia badań i opracowywania artykułów.

Najbliższym – mojej mamie Katarzynie i mojemu mężowi Tomaszowi

Dziękuję za wiarę we mnie, cierpliwość i zrozumienie, które były dla mnie ogromnym wsparciem w chwilach, gdy tego najbardziej potrzebowałam. Dziękuję za każde słowo otuchy i za to, że zawsze mogłam na Was liczyć. Bez Waszej pomocy ukończenie tej pracy doktorskiej byłoby o wiele trudniejsze.

*Niniejszą pracę doktorską dedykuję mojej Mamie,
której wsparcie i nieustająca wiara we mnie były źródłem siły na każdym etapie mojej
edukacyjnej podróży, nawet w chwilach, gdy sama w siebie zwątpiłam. Dziękuję za wszystkie
poświęcenia, które uczyniły moje marzenia możliwymi do zrealizowania.
Twoja obecność i wsparcie są dla mnie bezcenne.*

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

Praca doktorska pt. „**Rekomendacje AOTMiT w poszczególnych obszarach terapeutycznych na tle innych agencji HTA**” stanowi zbiór trzech opublikowanych i powiązanych tematycznie publikacji naukowych – jeden artykuł przeglądowy (przegląd systematyczny – podstawa teoretyczna) oraz dwie prace oryginalne. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) cyklu artykułów naukowych zgodny z rokiem publikacji wynosi **9.3 Impact Factor**. Suma punktów według listy czasopism punktowanych **MEiN jest równa 310**. Poniżej przedstawiono spis publikacji będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej:

Publikacja 1

Aneta Mela, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, Maciej Niewada. **Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. Frontiers in Pharmacology** [online] 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680. Open Access. Przegląd Systematyczny.

Impact Factor: 4,4

MEiN: 140

Publikacja 2

Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. **AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies. The European Journal of Health Economics** [online] 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x. Open Access. Praca Oryginalna.

Impact Factor: 3,1

MEiN: 100

Publikacja 3

Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. **Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research** [online] 2024, s. 1-9. DOI: 10.1080/14737167.2024.2416240. Open Access. Praca Oryginalna.

Impact Factor: 1,8

MEiN: 70

PODSUMOWANIE CAŁOŚCI DOROBKU NAUKOWEGO

Impact Factor: 53,134 | MEiN: 1829

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor (IF)	MEiN
1.	[AUT. KORESP.] Łukasz A. Poniatowski, [AUT.] Michał Woźnica, Piotr Wojdasiewicz, Aneta Mela-Kalicka , Katarzyna Romanowska-Próchnicka, Daryush Purrahan, Grzegorz Żurek, Maciej Krawczyk, Najmeh Nameh Goshay Fard, Marzena Furtak-Niczyporuk, Janusz Jaroszyński, Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, Ilona Joniec-Maciejak. The role of progranulin (PGRN) in the pathogenesis of glioblastoma multiforme. Cells [online] 2024 vol. 13 nr 2, [art. nr] 124, s. 1-22. DOI: 10.3390/cells13020124. Praca Przeglądowa.	5,1	140
2.	[AUT.] Karolina Turżańska, [AUT. KORESP.] Agnieszka Tomczyk-Warunek, [AUT.] Maciej Dobrzyński, Maciej Jarzębski, Rafał Patryn, Joanna Niezbecka-Zajac, Monika Wojciechowska, Aneta Mela , Aneta Zarębska-Mróż. Strontium ranelate and strontium chloride supplementation influence on bone microarchitecture and bone turnover markers - a preliminary study. Nutrients [online] 2024 vol. 16 nr 1, [art. nr] 91, s. 1-17. DOI: 10.3390/nu16010091. Praca Oryginalna.	4,8	140
3.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x. Praca Oryginalna. – publikacja stanowiąca pracę doktorską	3,1	100
4.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research [online] 2024, s. 1-9. DOI: 10.1080/14737167.2024.2416240. Praca Oryginalna. – publikacja stanowiąca pracę doktorską	1,8	70
5.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Elżbieta Rdzanek, Andrzej Tysarowski, Magdalena Sakowicz, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Grzegorz Żurek, Łukasz A. Poniatowski, Beata Jagielska. The impact of changing the funding model for genetic diagnostics and improved access to personalized medicine in oncology. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2023 vol. 23 nr 1, s. 43-54. DOI: 10.1080/14737167.2023.2140139. Praca Oryginalna.	1,8	70
6.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, Maciej Niewada. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. Frontiers in Pharmacology [online] 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680. Przegląd systematyczny. – publikacja stanowiąca pracę doktorską	4,4	140
7.	[AUT.] Maciej Niewada, Tomasz Macioch, Magdalena Konarska, [AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Adam Goszczyński, Bogusława Przekopińska, Karolina Rajkiewicz, Piotr Wysocki, Maciej Krzakowski. Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. Frontiers in Pharmacology [online]. 2023 vol. 13, 1063178. DOI: 10.3389/fphar.2022.1063178. Praca Oryginalna.	4,4	140

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor (IF)	MEiN
8.	[AUT.] Aneta Mela , Elżbieta Rdzanek, Łukasz Poniowski, [AUT. KORESP.] Janusz Jaroszyński, [AUT.] Tomasz Kalicki, Monika M. Dutka, Maciej Furman, Anna Czajka, Marzena Furtak-Niczyporuk, Monika Wojciechowska, Justyna E. Król-Całkowska, Bartłomiej Drop, Katarzyna Drop, Maciej Krzakowski, Magdalena Sakowicz, Bartosz Grucza, Joanna Cygler, Beata Jagielska. Epidemiological features and changes in the occurrence of infectious diseases in Poland from 2015 to 2020 in the context of the emerging novel SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. <i>Oncology in Clinical Practice</i> (d. Onkologia w Praktyce Klinicznej) 2022 vol. 18 nr 4, s. 247-256. DOI: 10.5603/OCP.2022.0022. Praca Przeglądowa.	0,5	100
9.	[AUT.] Małgorzata Gałązka-Sobotka, Iwona Kowalska-Bobko, Krzysztof Lach, [AUT. KORESP.] Aneta Mela , Maciej Furman, Iga Lipska. Recommendations for the Implementation of Hospital Based HTA in Poland: Lessons Learned From International Experience. <i>Frontiers in Pharmacology</i> [online] 2021 vol. 11, 594644. DOI: 10.3389/fphar.2020.594644. Przegląd systematyczny.	5,988	100
10.	[AUT.] Aneta Mela , Łukasz A. Poniowski, Bartłomiej Drop, Marzena Furtak-Niczyporuk, Janusz Jaroszyński, Witold Wrona, Anna Staniszeńska, Jan Dąbrowski, Anna Czajka, Beata Jagielska, Monika Wojciechowska, [AUT. KORESP.] Maciej Niewada. Overview and analysis of the cost of drug programs in Poland: public payer expenditures and coverage of cancer and non-neoplastic diseases related drug therapies from 2015-2018 years. <i>Frontiers in Pharmacology</i> [online] 2020 vol. 11, [art. nr] 1123, s. 1-8. DOI: 10.3389/fphar.2020.01123. Praca Oryginalna.	5,811	100
11.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Elżbieta Rdzanek, Łukasz A. Poniowski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Małgorzata Gałązka-Sobotka, Dominik Olejniczak, Maciej Niewada, Anna Staniszeńska. Economic costs of cardiovascular diseases in Poland estimates for 2015-2017 years. <i>Frontiers in Pharmacology</i> [online] 2020 vol. 11, [art. nr] 1231, s. 1-10. DOI: 10.3389/fphar.2020.01231. Praca Oryginalna.	5,811	100
12.	[AUT.] Iwona Niewiadomska, Lech Panasiuk, Joanna Chwaszcz, [AUT. KORESP.] Marzena Furtak-Niczyporuk, [AUT.] Piotr Dreher, Karol Zygo, Janusz Jaroszyński, Aneta Mela . Prevalence and selected determinants of the risk of problem gambling among Polish secondary school students. <i>Annals of Agricultural and Environmental Medicine</i> [online] 2020 vol. 27 nr 4, s. 650-656. DOI: 10.2644/aaem/127590. Praca Oryginalna.	1,447	100
13.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Proces objęcia refundacją leków w Polsce i na świecie. <i>Farmacja Polska</i> . 2020;76:7. DOI: 10.32383/farmpol/127276. Praca poglądowa.	-	70
14.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Rola agencji HTA w Polsce i na świecie. <i>Farmacja Polska</i> . 2020;76:5. DOI: 10.32383/farmpol/12541. Praca poglądowa.	-	70
15.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Anna Staniszeńska, Witold Wrona, Łukasz A. Poniowski, Janusz Jaroszyński, Maciej Niewada. The direct and indirect costs of epilepsy in Poland estimates for 2014-2016 years. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> 2019 vol. 19 nr 3, s. 353-362. DOI: 10.1080/14737167.2019.1533817. Praca Oryginalna.	2,032	70
16.	[AUT. KORESP.] Jan Dąbrowski, [AUT.] Anna Czajka, Justyna Zielińska-Turek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Aneta Mela , Łukasz A. Poniowski, Bartłomiej Drop, Małgorzata Dorobek, Maria Barcikowska-Kotowicz, Andrzej Ziemia. Brain functional reserve in the context of neuroplasticity after stroke. <i>Neural Plasticity</i> [online] 2019 vol. 2019, art. ID 9708905, s. 1-10. DOI: 10.1155/2019/9708905. Praca Przeglądowa.	3,093	70
17.	[AUT.] Marzena Furtak-Niczyporuk, Janusz Jaroszyński, Aneta Mela , [AUT. KORESP.] Anna Staniszeńska, [AUT.] Jowita Piotrowska, Agnieszka Zimmermann, Anna Czajka-Belz, Piotr Dreher, Jan Dąbrowski, Lucyna Kapka-Skrzypczak. Odpady cytostatyczne i cytotoksyczne - zasady postępowania w Polsce. <i>Medycyna Pracy</i> 2019 t. 70 nr 3, s. 377-391. DOI: 10.13075/mp.5893.00827. Praca Przeglądowa.	0,768	70

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor (IF)	MEiN
18.	[AUT.] Janusz Jaroszyński, Aneta Mela , Marzena Furtak-Niczyporuk, Łukasz A. Poniatowski, Jan Dąbrowski, Anna Czajka-Belz, Agnieszka Zimmermann, Piotr Dreher, Bartłomiej Drop, [AUT. KORESP.] Anna Staniszevska. Off-label use of medicinal products - legal rules and practices. Acta Poloniae Pharmaceutica 2019 vol. 76 nr 4, s. 621-628. DOI: 10.32383/appdr/105795. Praca Przeglądowa.	0,456	100
19.	[AUT. KORESP.] Dorota Marszałek, [AUT.] Maciej Niewada, Aneta Mela , Katarzyna Budka, Paweł Sobczak, Witold Wrona. Comparison of tobacco heating products and conventional cigarette: a systematic review. Journal of Health Policy & Outcomes Research. 2019;2, s. 5-30. DOI: 10.7365/JHPOR.2019.2.3. Przegląd Systematyczny.	-	20
20.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Ocena technologii medycznych w wybranych krajach Europy. AptekaSzpitalna.pl. 2019;9 s.52-57. Praca Poglądowa.	-	-
21.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Koszty chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. AptekaSzpitalna.pl. 2019;5 s.48-55. Praca Poglądowa.	-	-
22.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Dostęp do leczenia farmakologicznego pacjentów chorych na raka płuca w Polsce w kontekście refundacji i rejestracji leków. AptekaSzpitalna.pl. 2019;7 s.34-41. Praca Poglądowa.	-	-
23.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Dostęp do leczenia farmakologicznego pacjentów chorych na czerniaka w Polsce w kontekście refundacji i rejestracji leków. AptekaSzpitalna.pl. 2019;8 s.52-57. Praca Poglądowa.	-	-
24.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Janusz Jaroszyński. Ocena kosztów choroby. Farmacja Polska 2018 t. 74 nr 7, s. 394-397. Praca Przeglądowa.	-	8
25.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela , [AUT.] Janusz Jaroszyński. Mechanizmy dostępu do niezarejestrowanych metod leczenia w Polsce. Farmacja Polska 2018 t. 74 nr 9, s. 557-562. Praca Przeglądowa.	-	8
26.	[AUT.] Janusz Jaroszyński, Renata Husarz, Anna Jurek, Aneta Mela . Doctor-patient confidentiality - right and duty of a doctor in law regulations. Journal of Education, Health and Sport [online] 2018 vol. 8 nr 3, s. 444-452. DOI: 10.5281/zenodo.1207230. Praca Przeglądowa.	-	7
27.	[AUT.] Renata Husarz, Anna Jurek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Aneta Mela . Definition of medical error and physicians' interest in changes in the law. Journal of Education, Health and Sport [online] 2018 vol. 8 nr 7, s. 148-158. DOI: 10.5281/zenodo.1294909. Praca Oryginalna.	-	7
28.	[AUT.] Andrzej Torój, [AUT. KORESP.] Aneta Mela . Indirect costs of diabetes and its impact on the public finance: the case of Poland. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2018;18:1. DOI: 10.1080/14737167.2017.1366857. Praca Oryginalna.	1,828	25
29.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Umowy podziału ryzyka w systemie refundacyjnym w Polsce i na świecie. AptekaSzpitalna.pl. 2018;3 s.48-53. Praca Poglądowa.	-	-
30.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Refundacja immunoterapeutyków w leczeniu Nowotworów. AptekaSzpitalna.pl. 2018;2 s.42-49. Praca Poglądowa.	-	-
31.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Rynek produktów refundowanych dostępnych w chemioterapii i programach lekowych w Polsce. AptekaSzpitalna.pl. 2018;4 s.50-55. Praca Poglądowa.	-	-
32.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Programy lekowe jako mechanizm regulacji dostępu do innowacyjnych farmakoterapii w Polsce. AptekaSzpitalna.pl. 2018;1 s.42-51. Praca Poglądowa.	-	-
33.	[AUT. KORESP.] Anna Staniszevska, Aneta Mela , Marta Dąbrowska-Bender. Koszty terapii stwardnienia rozsianego z perspektywy pacjentów oraz publicznego płatnika w zależności od stadium choroby. MS Report. 2015;4:2, s. 5-10. Praca Oryginalna.	-	2

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor (IF)	MEiN
34.	[AUT. KORESP.] Aneta Mela . Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane konieczne i opłacalne. Medycyna Dydaktyka Wychowanie. 2012:44:9, s. 42-44.	-	-
35.	[AUT. KORESP.] Łukasz Samoliński, Aneta Mela , Katarzyna Żokowska. Satysfakcja pacjentów z udzielanych im świadczeń zdrowotnych w publicznym i niepublicznym zakładzie opieki zdrowotnej. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu. Nr 4 (29) 2011. ISSN 1643-3203, s. 446-453. Praca Oryginalna.	-	2
Suma punktów		53,134 IF	1 829 MEiN

SPIS TREŚCI

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ.....	4
PODSUMOWANIE CAŁOŚCI DOROBKU NAUKOWEGO	5
SPIS TREŚCI.....	9
WYKAZ SKRÓTÓW	10
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	11
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	14
1. WSTĘP	17
2. CELE NAUKOWE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	19
3. NOWATORSKI ASPEKT BADAŃ	20
4. UZASADNIENIE POŁĄCZENIA WSKAZANYCH PUBLIKACJI W JEDEN CYKL – CZĘŚĆ BADAWCZA – MATERIAŁ I METODY	20
5. WYNIKI PRZEPROWADZONYCH BADAŃ	25
ETAP 1 - Analiza i porównanie systemów refundacyjnych w poszczególnych krajach w Europie i na świecie ze szczególnym uwzględnieniem miejsca i roli agencji HTA (publikacja 1)	25
ETAP 2 - Analiza rekomendacji AOTMiT w porównaniu z innymi agencjami HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych, uwzględniająca nowe leki i nowe wskazania zarejestrowane przez EMA w latach 2014–2019 (publikacja 2)	25
ETAP 3 - Analiza czasu od rejestracji leków i nowych wskazań do wydania rekomendacji refundacyjnych przez poszczególne agencje HTA oraz wskazanie potencjalnych między Polską a innymi krajami (publikacja 3)	39
6. WNIOSKI I PERSPEKTYWY	47
PIŚMIENNICTWO.....	49

WYKAZ SKRÓTÓW

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

EMA – European Medicines Agency

G-BA – The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)

HAS – Haute Autorité de Santé

HTA – Health technology assessment

NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics

NHCI – National Health Care Institute

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NoMA – The Norwegian Medicines Agency

PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme

PHARMAC – The Pharmaceutical Management Agency

SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services

SMC – Scottish Medicines Consortium

TLV – Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie: W roku 2005 Polska, idąc w ślady licznych innych krajów rozwiniętych, włączyła do procesu refundacji leków system oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA). Powołana została Agencja Oceny Technologii Medycznych, która w 2009 r. otrzymała upoważnienie ustawowe i nową nazwę – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). AOTMiT to niezależna jednostka gromadząca dane, opracowująca analizy i wydająca rekomendacje odnośnie do zasadności publicznego finansowania leków, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i świadczeń opieki zdrowotnej. Dane analityczne AOTMiT i rekomendacje Agencji wspierają Ministerstwo Zdrowia w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych. W agencjach HTA w Europie i na świecie stosuje się różne modele zarządzania, a wydawane rekomendacje mogą być pozytywne, negatywne lub warunkowe. W związku z powyższym sformułowano następujące pytania badawcze: Czy różnice w rekomendacjach wydawanych przez agencje HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych dla tych samych leków są znaczne, czy raczej pomijalnie małe? Z czego wynikają różnice w rekomendacjach agencji HTA w konkretnych obszarach terapeutycznych – czy decydują tu inna interpretacja i odmienne wartościowanie danych klinicznych, czy względy ekonomiczne? Odpowiedzi postanowiono udzielić na podstawie kompleksowej analizy rekomendacji agencji HTA, zarówno europejskich, jak i pozaeuropejskich.

Cele pracy: Głównym celem pracy doktorskiej była analiza rekomendacji AOTMiT w porównaniu z innymi agencjami HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych.

Celami dodatkowymi były analiza i porównanie systemów refundacyjnych w krajach objętych badaniem ze szczególnym uwzględnieniem agencji HTA, a także analiza czasu od rejestracji leków i nowych wskazań do wydania rekomendacji refundacyjnych przez agencje HTA w różnych obszarach terapeutycznych.

Material i metody: W pierwszym etapie pracy doktorskiej dokonano przeglądu piśmiennictwa krajowego i zagranicznego, by precyzyjnie scharakteryzować systemy refundacyjne funkcjonujące w Polsce oraz Anglii, Szkocji, Walii, Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech, Szwecji, Norwegii, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii. W oparciu o praktykę formułowania rekomendacji przez AOTMiT skoncentrowano się na wymienionych krajach (uwzględniono te kraje, do rekomendacji których odnosi się AOTMiT). Przedmiotem szczególnego zainteresowania była rola agencji HTA w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych.

W ramach drugiego etapu stworzono ustrukturyzowaną bazę danych, by wyodrębnić dane z rekomendacji refundacyjnych wydanych przez analizowane agencje HTA dla nowych cząsteczek lub nowych wskazań, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała w latach 2014–2019.

Zgromadziwszy niezbędne dane, dokonano oceny spójności badanych agencji HTA w zakresie wydawanych rekomendacji. Analiza dotyczyła dwóch kluczowych obszarów:

1. Analiza odniesień służyła ustaleniu, jak często poszczególne agencje, uzasadniając własne rekomendacje, odwołują się do następujących kryteriów: korzyści klinicznej, profilu bezpieczeństwa, efektywności kosztowej i wpływu na budżet płatnika.
2. W analizie oceny/wartościowania sprawdzano wpływ ww. kryteriów na charakter wydawanych rekomendacji (pozytywne/negatywne).

Wreszcie w trzecim etapie, uzupełniającym badania z etapu drugiego, przeprowadzono analizę czasu upływającego między rejestracją nowych leków czy wskazań a publikacją rekomendacji przez agencje HTA w konkretnych obszarach terapeutycznych. Celem było zidentyfikowanie potencjalnych dysproporcji między Polską a innymi krajami.

Wyniki: Wszystkie analizowane agencje zajmują się ocenami krajowymi, a część z nich przygotowuje również oceny regionalne. Agencje to podmioty niezależne, w wybranych krajach (Anglii, Australii, Norwegii, Szkocji) podejmują decyzje o zasadności refundacji, pozostawiając kwestie finansowania innym instytucjom publicznym. W większości państw do kryteriów oceny HTA należą: skuteczność kliniczna, profil bezpieczeństwa, potrzeby medyczne oraz stopień innowacyjności. Z wyjątkiem agencji francuskiej i niemieckiej podmioty zajmujące się HTA biorą pod uwagę także wpływ na budżet płatnika i kosztową efektywność. Analizowane agencje różnicuje głównie przyjęty próg opłacalności, przy czym w połowie badanych krajów nie został on oficjalnie ustalony.

Analizą objęto rekomendacje wydane przez 12 agencji HTA – w sumie 2496 zaleceń refundacyjnych dla 464 produktów leczniczych i 525 wskazań.

W niemal wszystkich krajach – poza Walią i Irlandią – wskaźnik rekomendacji pozytywnych był wyższy niż wskaźnik rekomendacji negatywnych (w Polsce, Australii i Niemczech jedynie nieznacznie). Określono obszary terapeutyczne, w których rekomendacje pozytywne publikowano znacznie częściej niż w innych. Stopień zgodności w zakresie typu rekomendacji refundacyjnych dla danych wskazań w porównywanych parach agencji HTA okazał się umiarkowany.

Porównania par agencji pod względem wykorzystania oceny skuteczności klinicznej w formułowaniu rekomendacji wykazały zgodność polskiej agencji z sześcioma innymi: angielską, szkocką, irlandzką, francuską, niemiecką i kanadyjską.

Jeśli chodzi o odniesienia do efektywności kosztowej pojawiające się w rekomendacjach, Polska okazała się umiarkowanie zgodna z Anglią, Szkocją, Irlandią, Australią i Kanadą. Natomiast pod kątem

wartościowania efektywności kosztowej polska agencja przejawiała zgodność jedynie z agencjami irlandzką i kanadyjską.

Podobnie jak w przypadku efektywności kosztowej, w Polsce, Australii i Szkocji wykazanie pozytywnego wpływu na budżet sprzyjało wydawaniu pozytywnych rekomendacji, przy czym samo odniesienie w Szkocji częściej wykorzystywano przy uzasadnianiu pozytywnych rekomendacji, a w przypadku Polski i Australii negatywnych.

Stwierdzono różnice między krajami dotyczące czasu od rejestracji leku do opublikowania rekomendacji. W Walii, Niemczech, Australii, Francji, Szkocji i Norwegii średnia wartość nie przekraczała roku. Jeżeli zaś uwzględnić medianę, to czas między rejestracją a wydaniem rekomendacji wynosił ponad rok jedynie w Irlandii, Nowej Zelandii i Polsce.

Wnioski: Mimo iż przedmiot i zakres HTA jest precyzyjnie określony to jednak umiejscowienie właściwych agencji HTA i wpływ ich rekomendacji na system refundacyjny jest odmienny. Polski system rekomendacji refundacyjnych wykazuje pewne podobieństwa do systemów stosowanych w Kanadzie i Nowej Zelandii, szczególnie pod względem charakteru wydawanych rekomendacji (pozytywne/negatywne), w większym stopniu niż do systemów innych krajów europejskich. W zakresie wzorca uzasadniania rekomendacji największe podobieństwo stwierdzono między Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) a agencją irlandzką.

Formułując ostateczne zalecenia, polska agencja uwzględnia cztery kluczowe aspekty: skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa, efektywność kosztową oraz wpływ na budżet płatnika. W porównaniu z innymi krajami schemat uzasadniania rekomendacji w Polsce różni się przede wszystkim w zakresie analizy wpływu na budżet oraz – w mniejszym stopniu – efektywności kosztowej.

Czas oczekiwania od rejestracji leku do opublikowania rekomendacji przez AOTMiT należy do najdłuższych spośród analizowanych agencji. Jednak od 2017 roku obserwuje się systematyczne skracanie tego okresu.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction: In 2005, Poland, following the example of numerous other developed countries, incorporated the *health technology assessment* (HTA) system into the drug reimbursement process. The Agency for Health Technology Assessment was established. In 2009, it received statutory authorization and a new name – the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (pl.: *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* AOTMiT). AOTMiT is an independent entity that collects data, develops analyses, and issues recommendations regarding the justification for public funding of drugs, medical devices, foods for special medical purposes, and healthcare services. AOTMiT's analytical data and recommendations support the Ministry of Health in making reimbursement decisions. Various management models are applied in HTA agencies across Europe and the world, and the recommendations issued can be positive, negative, or conditional. Therefore, the following research questions were formulated: Are the differences in recommendations issued by HTA agencies in specific therapeutic areas for the same drugs significant or negligible? What are the reasons behind differences in recommendations issued by HTA agencies in specific therapeutic areas – are they driven by varying interpretations and assessments of clinical data, or by economic considerations? Answers to these questions were sought through a comprehensive analysis of the recommendations of both European and non-European HTA agencies.

Objectives of the Study: The primary objective of the doctoral dissertation was to analyze AOTMiT's recommendations in comparison with other HTA agencies in various therapeutic areas. Additional objectives included the analysis and comparison of reimbursement systems in the studied countries, with a particular focus on HTA agencies, as well as an analysis of the time elapsed between drug registration and the issuance of reimbursement recommendations by HTA agencies in various therapeutic areas.

Material and Methods: In the first stage of the doctoral dissertation, a review of national and international literature was conducted to accurately characterize the reimbursement systems operating in Poland, as well as in England, Scotland, Wales, Ireland, France, the Netherlands, Germany, Sweden, Norway, Canada, Australia, and New Zealand. Particular focus was placed on the role of HTA agencies in the reimbursement decision-making process.

In the second stage, a structured database was created to extract data from reimbursement recommendations issued by the analyzed HTA agencies for new molecules or new indications registered by the European Medicines Agency between 2014 and 2019. HTA agencies for comparison were selected based on their experience in health technology assessment and their reference value for AOTMiT in terms of developing reimbursement recommendations.

Once the necessary data were gathered, the consistency of the analyzed HTA agencies regarding the issued recommendations was assessed. The analysis covered two key areas:

1. The analysis of quotation aimed to determine how often different agencies referenced specific criteria – clinical benefits, safety profile, cost-effectiveness, and budgetary impact – in justifying their recommendations.
2. The analysis of the appraisal examined the impact of the aforementioned criteria on the nature of the issued recommendations (positive/negative).

Finally, in the third stage, which supplemented the second stage of research, an analysis was conducted on the time elapsed between the registration of new drugs or indications and the publication of recommendations by HTA agencies in specific therapeutic areas. The aim was to identify potential disparities between Poland and other countries.

Results: All analyzed agencies conduct national assessments, and some also prepare regional assessments. The agencies are independent entities, in selected countries (in England, Australia, Norway, and Scotland) make reimbursement decisions, leaving financing issues to other public institutions. In most countries, the criteria for HTA evaluation include clinical efficacy, safety profile, medical need, and degree of innovation. Except for French and German agencies, HTA entities also consider the budgetary impact and cost-effectiveness. The main differentiation among the analyzed agencies lies in the adopted cost-effectiveness threshold, which remains officially undefined in half of the studied countries.

The analysis covered recommendations issued by 12 HTA agencies – a total of 2,496 reimbursement recommendations for 464 medicinal products and 525 indications.

In almost all countries – except for Wales and Ireland – the proportion of positive recommendations was higher than that of negative ones. The proportion was only slightly higher in Poland, Australia, and Germany. Therapeutic areas were identified where positive recommendations were published significantly more frequently than in others. The degree of agreement regarding the type of reimbursement recommendations for specific indications in paired comparisons of HTA agencies was moderate.

Comparisons of pairs of agencies concerning the use of clinical efficacy in formulating recommendations revealed similarities between the Polish agency and six others: English, Scottish, Irish, French, German, and Canadian.

Regarding references to cost-effectiveness in recommendations, Poland demonstrated moderate similarity with England, Scotland, Ireland, Australia, and Canada. However, in terms of cost-effectiveness valuation, the Polish agency was similar only to the Irish and Canadian agencies.

Similarly to cost-effectiveness, in Poland, Australia, and Scotland, demonstrating a positive budgetary impact facilitated the issuance of positive recommendations. However, while in Scotland, such references were more often used to justify positive recommendations, in Poland and Australia, they were more commonly linked to negative ones.

Differences were observed between countries concerning the time from drug registration to the publication of recommendations. In Wales, Germany, Australia, France, Scotland, and Norway, the average period did not exceed one year. When considering the median, the time between registration and issuing recommendations exceeded one year only in Ireland, New Zealand, and Poland.

Conclusions: Although the subject and scope of HTA is precisely defined, the location of the relevant HTA agencies and the impact of their recommendations on the reimbursement system is different. The Polish reimbursement recommendation system shows some similarities to the systems used in Canada and New Zealand, particularly in the nature of issued recommendations (positive/negative), more so than to systems in other European countries. Regarding the justification pattern, the greatest similarity was noted between AOTMiT and the Irish agency.

When issuing final recommendations, the Polish agency takes into account four key aspects: clinical efficacy, safety profile, cost-effectiveness, and budgetary impact. Compared to other countries, the justification pattern in Poland differs primarily in the analysis of budgetary impact and, to a lesser extent, cost-effectiveness.

The waiting time from drug registration to the publication of recommendations by AOTMiT is among the longest of the analyzed agencies. However, since 2017, this period has been systematically shortening.

1. WSTĘP

Starzenie się populacji, intensywny rozwój medycyny oraz wzrost zapotrzebowania na usługi medyczne, a także cen technologii medycznych i oczekiwań społecznych wobec dostępnych opcji leczenia to czynniki, które na całym świecie stawiają przed systemami opieki zdrowotnej zbliżone wyzwania. Z jednej strony mamy więc do czynienia z zapotrzebowaniem na efektywniejszy dostęp do usług, z drugiej zaś – z ograniczonymi możliwościami finansowania opieki zdrowotnej. W rezultacie każdy z systemów opieki zdrowotnej musi określić, w jaki sposób będzie ustalać priorytety i racjonować usługi, by możliwie najlepiej zaspokajać potrzeby pacjentów [1, 2]. Zarówno w racjonalizacji wydatków, jak i we wskazywaniu priorytetów pomocna jest ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA), wspierająca efektywne wykorzystanie posiadanych zasobów [3].

Technologie medyczne to leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w których obrębie udzielane są świadczenia zdrowotne [4].

Ocena technologii medycznych to wielodyscyplinarny proces, który wykorzystuje precyzyjne metody do określania wartości technologii medycznej w różnych punktach jej cyklu życia. Celem HTA jest informowanie o podejmowaniu decyzji w celu promowania sprawiedliwego, wydajnego i wysokiej jakości systemu opieki zdrowotnej [5]. Jest postępowaniem mającym na celu podsumowanie dostępnych informacji o zdrowotnych, ekonomicznych, społecznych i etycznych aspektach zastosowania technologii medycznych, prowadzonym w sposób przejrzysty i systematyczny, według powszechnie akceptowanych zasad, w celu uzyskania jak najwyższej wiarygodności wyników. HTA umożliwia osobom zarządzającym ochroną zdrowia podejmowanie decyzji na podstawie wiarygodnych badań naukowych oraz wyników analiz ekonomicznych i finansowych w warunkach systemu ochrony zdrowia specyficznego dla danego kraju [6].

Funkcja HTA w procesach podejmowania decyzji z zakresu ochrony zdrowia rozwijała się stopniowo od 1975 r. [7, 8]. Obecnie HTA jest powszechnie stosowana na świecie [9]. W Unii Europejskiej ocena technologii medycznych ma charakter *stricte* narodowy, czyli państwa członkowskie niezależnie i samodzielnie tworzą własne ramy HTA. HTA powstała w odpowiedzi na potrzeby informacyjne decydentów na poziomie krajowym, dlatego w większości państw europejskich funkcjonują rządowe agencje HTA [10].

W różnych systemach przyjęto odmienne rozwiązania organizacyjne związane z procesem refundacji. Również agencje HTA mogą być odmiennie zorganizowane. Agencje funkcjonujące w modelu „lekkim” dokonują oceny jakości, w tym wiarygodności i zgodności z wytycznymi HTA, analiz dołączanych do wniosków o finansowanie technologii medycznych ze środków publicznych. Przyjmuje się, że takie agencje są wydajniejsze, ponieważ koszty przygotowania analiz ponoszą wnioskodawcy. Jako

przykłady mogą tu posłużyć agencje australijska i kanadyjska. Agencje działające w modelu „ciężkim” opracowują analizy własnymi siłami. Wymagają dużego nakładu środków publicznych na prowadzenie badań i analiz oraz zatrudnienie licznej kadry. Są to m.in. agencje brytyjska, francuska i szwedzka [11-17].

W toku debaty na temat harmonizacji i centralizacji HTA, w celu uniknięcia powielania procesu oceny, w Europie upowszechniło się przekonanie, że na obecnym etapie możliwe jest wyłącznie dążenie do stworzenia jednolitej oceny skuteczności klinicznej, podczas gdy ocena ekonomiczna pozostanie w gestii agencji narodowych. Od 2004 r. wiele organizacji zajmujących się oceną HTA w Europie jest ze sobą powiązanych poprzez sieć europejskich organizacji działających w obszarze HTA (EUnetHTA). Sieć to bardziej zaawansowana forma współpracy między narodowymi agencjami HTA. Kluczowe działania podejmowane przez EUnetHTA obejmują opracowanie zasad europejskiej oceny technologii w zakresie skuteczności klinicznej. Mają zmniejszyć obciążenie na poziomie krajowym oraz ułatwić organom ds. HTA w państwach członkowskich przeprowadzenie dodatkowych analiz i podjęcie decyzji specyficznych dla danego systemu ochrony zdrowia. 11 stycznia 2022 r. weszło w życie rozporządzenie Unii Europejskiej w sprawie nowych przepisów w ocenie technologii medycznych. W rozporządzeniu ustanowiono zasady przeprowadzania wspólnej oceny klinicznej (ang. *Joint Clinical Assessment*, JCA) na poziomie europejskim. Dodatkowo celem rozporządzenia jest stworzenie na szczeblu unijnym wspólnych ram ocen klinicznych technologii medycznych dokonywanych przez poszczególne państwa członkowskie. Nowa legislacja nie dotyczy zatem całego HTA, a jedynie wspólnej oceny klinicznej. Rozporządzenie będzie mieć zastosowanie od 12 stycznia 2025 r.[18].

Podążając za przykładem innych krajów rozwiniętych, Polska w 2005 r. wprowadziła system oceny technologii medycznych do procesu refundacji leków, powołując Agencję Oceny Technologii Medycznych. W 2009 r. otrzymała ona upoważnienie ustawowe i zmieniła nazwę – odtąd funkcjonuje jako Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). AOTMiT jest niezależną jednostką organizacyjną, która gromadzi dane, wykonuje analizy i wydaje niezależne rekomendacje dotyczące zasadności publicznego finansowania leków, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, a także świadczeń opieki zdrowotnej [19]. Zebrane dane analityczne i rekomendacje AOTMiT wspomagają Ministra Zdrowia w podejmowaniu decyzji refundacyjnych. Zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTMiT każdy producent leku, oprócz analizy problemu decyzyjnego, musi przedstawić trzy rodzaje analiz: analizę skuteczności klinicznej, analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na system ochrony zdrowia. Pierwsza z analiz odpowiada na pytanie, jakie dodatkowe korzyści kliniczne w stosunku do standardu aktualnie stosowanego w danym wskazaniu przyniesie wprowadzenie nowej terapii. Druga analiza ocenia opłacalność – informuje o kosztowej efektywności leczenia. Polski ustawodawca precyzyjnie określa sytuację, w której refundacja nowej terapii jest opłacalna w porównaniu z alternatywną formą leczenia. Dzieje się tak

wtedy, gdy współczynnik efektywności kosztowej nie przekracza progu opłacalności – ustalonego na poziomie trzykrotności PKB *per capita*. Ostatnia z wymienionych analiz dotyczy oceny wpływu wprowadzenia nowej technologii medycznej na budżet płatnika. Pozwala określić, jakie dodatkowe koszty płatnik będzie musiał ponieść w konsekwencji włączenia i refundacji nowej terapii do praktyki klinicznej [20-23].

Mając na uwadze różne modele zarządzania agencjami HTA i różny charakter rekomendacji lub stanowisk (rekomendacja pozytywna, negatywna, warunkowa), można postawić następujące pytania badawcze: Czy różnice w rekomendacjach wydawanych przez agencje HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych dla tych samych leków są znaczne, czy raczej pomijalnie małe? Z czego wynikają różnice w rekomendacjach wydawanych przez agencje HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych – czy decydują tu inna interpretacja i odmienne wartościowanie danych klinicznych, czy względy ekonomiczne?

Odpowiedzi na powyższe pytania należałoby z pewnością szukać poprzez kompleksową analizę merytoryczną rekomendacji agencji HTA w Europie i na świecie w poszczególnych obszarach terapeutycznych.

2. CELE NAUKOWE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

- 1) Głównym celem pracy doktorskiej była analiza rekomendacji AOTMiT w porównaniu z innymi agencjami HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych.
- 2) Celami dodatkowymi były analiza i porównanie systemów refundacyjnych w krajach objętych badaniem ze szczególnym uwzględnieniem agencji HTA, do których AOTMiT referuje w rekomendacjach Prezesa, a także analiza czasu od rejestracji leków i nowych wskazań do wydania rekomendacji refundacyjnych przez agencje HTA w różnych obszarach terapeutycznych.

Listę krajów uwzględnionych w analizie oraz metodologię przeprowadzonych analiz przedstawiono w części 4: *Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl – część badawcza – materiał i metody*.

Badania realizowane w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej można podzielić na trzy etapy.

ETAP 1:

Analiza i porównanie systemów refundacyjnych w poszczególnych krajach w Europie i na świecie ze szczególnym uwzględnieniem miejsca i roli agencji HTA (**publikacja 1**).

ETAP 2:

Analiza rekomendacji AOTMiT w porównaniu z innymi agencjami HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych, uwzględniająca nowe leki i nowe wskazania zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków w latach 2014–2019. Badanie ma na celu ocenę spójności i rozbieżności rekomendacji AOTMiT w zestawieniu z innymi agencjami HTA (**publikacja 2**).

ETAP 3:

Analiza czasu od rejestracji leków i nowych wskazań do wydania rekomendacji refundacyjnych przez poszczególne agencje HTA w różnych obszarach terapeutycznych oraz wskazanie potencjalnych różnic między Polską a innymi krajami (**publikacja 3**).

3. NOWATORSKI ASPEKT BADAŃ

Dotychczas nie przeprowadzono kompleksowej merytorycznej analizy rekomendacji AOTMiT na tle innych agencji HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych. Dostępne analizy były z reguły wybiórcze i odnosiły się do konkretnych obszarów terapeutycznych lub skupiały się na pojedynczych agencjach HTA [24-26].

4. UZASADNIENIE POŁĄCZENIA WSKAZANYCH PUBLIKACJI W JEDEN CYKL – CZĘŚĆ BADAWCZA – MATERIAŁ I METODY

Pierwszym etapem pracy doktorskiej było opracowanie przeglądu piśmiennictwa polskiego i zagranicznego w celu dokładnego scharakteryzowania systemów refundacyjnych w Polsce oraz innych krajach w Europie i na świecie: Anglii, Szkocji, Walii, Irlandii, Francji, Holandii, Niemczech, Szwecji, Norwegii, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii. Szczególny nacisk położono na określenie roli i miejsca agencji HTA w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych. Informacje i dane zebrano poprzez systematyczne przeszukiwanie PubMed (Medline), Embase i The Cochrane Library, a także stron internetowych właściwych organów. Wykazanie różnic i zależności w tym zakresie było niezbędne do interpretacji wyników analiz przeprowadzonych w ramach drugiego i trzeciego etapu oraz do wyciągnięcia wniosków co do celu głównego pracy (**publikacja 1**).

W **drugim etapie** zaprojektowano ustrukturyzowaną bazę danych w celu wyodrębnienia danych z rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przez poszczególne agencje HTA dla produktów leczniczych (nowych cząsteczek lub wskazań) zarejestrowanych przez EMA w latach 2014–2019.

W oparciu o praktykę formułowania rekomendacji przez AOTMiT skoncentrowano się na poniżej wymienionych krajach. Do analizy włączono agencje HTA wyraźnie zacytowane w rekomendacjach wydanych przez AOTMiT. AOTMiT nie publikuje formalnej listy agencji referencyjnych, dlatego zidentyfikowano je na podstawie praktyki i opublikowanych rekomendacji. Przeanalizowano rekomendacje refundacyjne dostępne na stronach internetowych 12 agencji HTA (tabela 1).

Tabela 1. Agencje HTA, których rekomendacje refundacyjne przeanalizowano w ramach badań.

Kraj	Nazwa agencji HTA
Polska	AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Anglia	NICE – National Institute for Health and Care Excellence
Szkocja	SMC – Scottish Medicines Consortium
Walia	AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group
Irlandia	NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics
Francja	HAS – Haute Autorité de Santé
Holandia	NHCI – National Health Care Institute
Niemcy	G-BA – The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
Norwegia	NoMA – The Norwegian Medicines Agency
Kanada	CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
Australia	PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme
Nowa Zelandia	PHARMAC – The Pharmaceutical Management Agency

Na tym etapie z analizy rekomendacji publikowanych w poszczególnych krajach została wyłączona Szwecja, ponieważ formalnie nie występuje tam agencja HTA, która wydaje rekomendacje refundacyjne na poziomie krajowym. Mimo, że HTA w nazwie ma SBU (ang. *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services*), niemniej jednak jej aktywności skupiają się na innych technologiach niż lekowe. Z tego powodu podmiot odpowiedzialny za lek składa aplikacje bezpośrednio TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*) – agencji refundacyjno-cenowej, która publikuje uzasadnienia decyzji refundacyjnych. Ten dualizm kompetencyjny powoduje, że nie są w przestrzeni publicznej dostępne oficjalne dokumenty będące rekomendacją refundacyjną.

Poszukiwania zaleceń dotyczących refundacji na stronach internetowych agencji były prowadzone od 2018 do 2021 r. przez dwóch specjalistów ds. HTA. Ponieważ rekomendacje refundacyjne w wielu krajach są publikowane ze znacznym opóźnieniem po dacie rejestracji, w celu zwiększenia prawdopodobieństwa dostępności zaleceń wybrano wskazania zatwierdzone przez EMA w latach 2014–2019. Aby uzyskać wszystkie istotne rekomendacje, przeszukano powiązane strony internetowe i kilkakrotnie zaktualizowano bazę danych. Ostatnia aktualizacja trwała od października 2021 r. do stycznia 2022 r.

Baza danych została zaprojektowana po przeprowadzeniu analizy pilotażowej wybranych zaleceń dla wszystkich uwzględnionych krajów. Finalnie dane zbierano w ramach następujących kategorii: obszar

terapeutyczny, data rejestracji, data rekomendacji, typ rekomendacji, rekomendowane wskazanie, komparator, efektywność kliniczna, profil bezpieczeństwa, efektywność kosztowa i wpływ na budżet płatnika. Wyszczególnionym kategoriom nadano odpowiednie kodowanie zgodnie z informacjami, które można było pozyskać w ramach uzasadnienia rekomendacji wszystkich 12 agencji HTA (publikacja 2, appendix tabela 6).

Korzystając ze zgromadzonych danych, podjęto próbę oceny spójności wybranych agencji HTA w formułowaniu rekomendacji refundacyjnych. Analizie poddano dwa główne obszary:

- 1) W ramach **analizy odniesień** sprawdzono, jak często poszczególne kraje posługują się konkretnymi kryteriami (profil bezpieczeństwa, korzyść kliniczna, efektywność kosztowa, wpływ na budżet) w uzasadnieniu rekomendacji, czyli do których kategorii agencje odwołują się w swoich uzasadnieniach.
- 2) W ramach **analizy oceny/wartościowania** badano wpływ każdego z kryteriów na charakter wydawanych rekomendacji.

Nie zawsze możliwa była jednoznaczna interpretacja, czy konkretne dane agencja postrzega jako korzystne lub atrakcyjne i włącza do uzasadnienia swojej rekomendacji. W rezultacie w analizie wartościowania bazowano na danych wskazujących na kryteria uwzględnione w uzasadnieniu i zarazem dających się jednoznacznie sklasyfikować jako korzystne albo niekorzystne. Jeśli przyjęta klasyfikacja nie była możliwa, rekomendację refundacyjną wykorzystywano wyłącznie w analizie odniesień.

Agencje HTA porównano również parami pod kątem typu wydanej rekomendacji. Polską agencję HTA, czyli AOTMiT, porównano z pozostałymi pod względem uzasadnienia rekomendacji – w odniesieniu do poszczególnych aspektów oceny, czyli skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa, oceny ekonomicznej i wpływu na budżet.

Aby sprawdzić, w jaki sposób obecność odniesienia do danego kryterium i – oddzielnie – rodzaj oceny (wartościowania) przekładają się na rekomendację, obliczono ilorazy szans (*odds ratio*) wraz z oszacowaniami przedziałów ufności na poziomie ufności 95% metodą Walda. W analizie odniesień iloraz szans był wynikiem dzielenia szans (*odds*) na pozytywną rekomendację w grupie z odniesieniem przez szansę na taką rekomendację w grupie bez odniesienia. W analizie wartościowania postępowano analogicznie: szanse na pozytywną rekomendację w grupie ocen korzystnych dzielono przez szanse na taką rekomendację w grupie ocen niekorzystnych.

Dla każdego z czterech kryteriów przeprowadzono osobne analizy. Gdy w badaniu występowały porównania z niepełną informacją (a więc przynajmniej dla jednej z czterech podgrup nie stwierdzono żadnych obserwacji), liczbę obserwacji w każdej podgrupie – wyłącznie na potrzeby oszacowania ilorazów szans – powiększano o jeden.

Analizy odniesień zostały przeprowadzone zgodnie z dwoma podziałami: ze względu na agencję i ze względu na obszar terapeutyczny. Z kolei analizy dotyczące rodzaju oceny (wartościowania) wykonano, z uwagi na ograniczoną wielkość badanej próby, jedynie w podziale ze względu na agencję. W porównaniach agencji HTA dokonywanych parami, z racji nierównego rozkładu rekomendacji pozytywnych do negatywnych, posłużono się współczynnikiem PABAK (ang. *prevalence adjusted and bias adjusted kappa*) [27, 28], który koryguje niesymetryczność rozkładu. Uzyskane współczynniki, tak jak w analizach odniesień i wartościowania, poszerzono o przedziały ufności na poziomie ufności 95%.

Wszystkie analizy przygotowano za pomocą R 4.1.3, w środowisku RStudio (build 443). Użyto pakietów tidyverse, rstatix i epitools (**publikacja 2**).

Trzeci etap badań poświęcono analizie czasu, który upływa od rejestracji nowych leków i wskazań do wydania rekomendacji refundacyjnych przez agencje HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych. Jest to uzupełnienie badań z etapu drugiego, służące identyfikacji potencjalnych różnic między Polską a innymi krajami uwzględnionymi w niniejszej pracy.

Gdy danego wskazania dotyczyła więcej niż jedna rekomendacja wydana przez konkretną agencję HTA – co zdarzało się często – w analizie uwzględniano pierwszą z opublikowanych rekomendacji. Finalnie do analizy czasu od rejestracji do publikacji zalecenia dla 326 produktów leczniczych włączono 1942 rekomendacje i zbadano 386 odpowiadających im wskazań.

Wyniki odnoszące się do czasu między rejestracją a rekomendacją w każdej z analizowanych agencji HTA i w każdym ze zidentyfikowanych obszarów terapeutycznych przedstawiono za pomocą średnich, median, wartości minimalnych i maksymalnych, odchyłeń standardowych i rozstępów międzykwartylowych. Wykonano także analizę rankingową pod kątem najkrótszego czasu do rekomendacji oddzielnie dla agencji HTA i obszarów terapeutycznych.

W głównej analizie porównywano agencje HTA (każdy kraj z każdym innym krajem) pod kątem średniego czasu od rejestracji do opublikowania rekomendacji. Analizę przeprowadzono przy użyciu R 4.3.2, w środowisku RStudio w wersji 2023.12.1 Build 402 [29, 30]. Z uwagi na niezbalansowane dane (w ramach konkretnych wskazań zmieniały się kombinacje agencji publikujących rekomendacje) zdecydowano się na liniowy model mieszany. Kategorię leku, obszar terapeutyczny i kraj przyjęto jako efekty stałe. Natomiast jako efekt losowy przyjęto wskazanie leku z losowymi wyrazami wolnymi co uzasadniono niezbalansowanym rozłożeniem analizowanych agencji w ramach tej zmiennej. Zmienną zależną, czyli liczbę dni do rekomendacji, przekształcono logarytmicznie, aby częściowo skorygować skośność zmiennej i nieliniowość modelu. Wartości odstające ($n = 19$) usunięto na podstawie standaryzowanych wartości reszty przekraczających $|3|$ – w celu spełnienia założenia o normalności reszt modelu. Jako że w modelu występowała heteroskedastyczność, do obliczenia przedziałów dla różnic między szacowanymi średnimi brzegowymi (ang. *estimated marginal means*) użyto metody

bootstrap BCa (ang. *bias-corrected and accelerated*) na próbie $n = 2000$ z poziomem ufności 95%, by zapewnić rzetelniejsze porównania parami. Użyto tu pakietu emmeans [31-33].

W pogłębionym porównaniu agencji HTA w zależności od obszaru terapeutycznego zdecydowano się na uproszczoną analizę rankingową opartą na medianie, czego uzasadnieniem jest istotne zmniejszanie się porównywanych prób rekomendacji w związku ze szczegółowym charakterem analizy. Badane kraje uszeregowano według obszarów terapeutycznych (1–12) na podstawie mediany czasu od rejestracji do publikacji zalecenia (im niższa wartość, tym krótszy czas) (**publikacja 3**).

5. WYNIKI PRZEPROWADZONYCH BADAŃ

ETAP 1 - Analiza i porównanie systemów refundacyjnych w poszczególnych krajach w Europie i na świecie ze szczególnym uwzględnieniem miejsca i roli agencji HTA (publikacja 1)

Proces składania wniosku o refundację w większości krajów uwzględnionych w badaniach inicjuje firma farmaceutyczna. Zaledwie kilka krajów – Kanada, Walia, Anglia – pozwala na złożenie wniosku przed rejestracją nowego produktu leczniczego czy wskazania. Następne kroki procesu w przeważającej części krajów wyglądają podobnie. Po ocenie formalnej i prawnej wniosek trafia do agencji/organu HTA. W kilku krajach ocena dokonana przez taką instytucję i ostateczne rekomendacje refundacyjne mają wiążący wpływ na finansowanie leku z budżetu państwa. We wszystkich badanych krajach odbywają się negocjacje cenowe, przy czym w Irlandii, gdy inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej znajduje się poniżej progu opłacalności – nie są one obowiązkowe. Na kolejnych etapach procesu refundacji, a więc na etapie decyzji o refundacji czy wskazania instytucji odpowiedzialnej za finansowanie danego leku, ujawniają się istotne różnice między krajami.

Jeśli chodzi o funkcjonowanie i rolę agencji HTA w systemie refundacji, dostrzec można więcej podobieństw. W każdym z badanych krajów działa agencja odpowiedzialna za ocenę HTA. Wszystkie agencje dokonują ocen krajowych, a część z nich – także ocen regionalnych. Agencje są niezależne, dodatkowo w niektórych krajach – jak Anglia, Norwegia, Szkocja, Australia – podejmują decyzje o zasadności refundacji, pozostawiając kwestie finansowania innym instytucjom publicznym. W większości krajów do kryteriów oceny HTA należą skuteczność kliniczna, profil bezpieczeństwa, niezaspokojone potrzeby medyczne i stopień innowacyjności. Zdecydowana większość agencji – z wyjątkiem agencji francuskiej i niemieckiej – uwzględnia też opłacalność kosztową i wpływ na budżet płatnika. W toku badań stwierdzono spójność metod i technik analitycznych wykorzystywanych w ramach HTA we wszystkich agencjach. Kluczowym czynnikiem, który różnicuje analizowane agencje, jest próg opłacalności, jednak w połowie krajów tj. Szkocja, Francja, Niemcy, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, nie ustalono oficjalnej jego wartości.

ETAP 2 - Analiza rekomendacji AOTMiT w porównaniu z innymi agencjami HTA w poszczególnych obszarach terapeutycznych, uwzględniająca nowe leki i nowe wskazania zarejestrowane przez EMA w latach 2014–2019 (publikacja 2)

Wyniki ogólne

Przeanalizowano łącznie 2496 zalecenia dotyczące refundacji opublikowane przez 12 agencji HTA dla 464 produktów leczniczych i 525 wskazań (tabela 2).

Tabela 2. Liczba leków i wskazań zarejestrowanych w latach 2014–2019 i objętych analizą.

Rok	Liczba leków	Liczba wskazań	Liczba rekomendacji refundacyjnych
2014	73	82	544
2015	94	99	493
2016	85	105	377
2017	97	101	418
2018	106	124	581
2019	9	14	83
Suma	464	525	2496

Oprócz Walii i Irlandii we wszystkich badanych krajach wskaźnik rekomendacji pozytywnych okazał się wyższy od wskaźnika rekomendacji negatywnych – przy czym w Polsce, Niemczech i Australii tylko nieznacznie. Zidentyfikowano obszary terapeutyczne, w których agencje zdecydowanie częściej wydawały pozytywne rekomendacje – były to diabetologia, kardiologia, pulmonologia, neurologia, okulistyka, psychiatria, dermatologia, ginekologia, choroby zakaźne i immunologia. Nieco rzadziej pozytywne rekomendacje refundacyjne wydawano w przypadku onkologii, chorób rzadkich, gastroenterologii, urologii i nefrologii. Natomiast w przypadku produktów leczniczych stosowanych w onkologii i terapii chorób rzadkich, w niemal wszystkich krajach – oprócz Australii, Irlandii i Walii – przeważały pozytywne rekomendacje refundacyjne.

Ocena zgodności w zakresie typu opublikowanych rekomendacji refundacyjnych (pozytywne, negatywne) wydanych przez poszczególne agencje HTA

W badaniach stwierdzono umiarkowany stopień zgodności w zakresie typu rekomendacji refundacyjnych dla danych wskazań w ramach porównywanych par agencji HTA. Najbardziej zgodne z innymi agencjami okazały się agencje szkocka i kanadyjska, wykazujące zgodność z dziewięcioma agencjami. Na kolejnych miejscach uplasowały się agencje francuska (zgodność z ośmioma agencjami) oraz angielska i holenderska (z siedmioma). Zgodność z sześcioma agencjami zaobserwowano w Australii, z pięcioma – w Polsce i Nowej Zelandii. Natomiast w przypadku Norwegii, Niemiec i Walii odnotowano duże rozbieżności względem innych krajów: wydawane tam rekomendacje refundacyjne pokrywały się z rekomendacjami publikowanymi przez zaledwie 2–3 inne agencje. Najwyższy poziom rozbieżności stwierdzono w odniesieniu do agencji irlandzkiej, która nie przejawiała zgodności z żadną z pozostałych (tabela 3).

Ocena zgodności między AOTMiT a innymi agencjami HTA – wyniki analizy odniesień i wartościującej

W porównaniach par dotyczących oceny danych wskazań przy wykorzystaniu oceny skuteczności klinicznej w ramach opracowywania rekomendacji refundacyjnych Polska okazała się zgodna z połową analizowanych krajów: Anglią, Szkocją, Irlandią, Francją, Niemcami i Kanadą (tabela 4).

W przypadku Szkocji i Walii uzasadnienia odnoszące się do skuteczności klinicznej stwierdzano znacznie częściej w rekomendacjach pozytywnych, a rzadziej – w negatywnych (tabela 5). Wykazanie korzyści klinicznej służyło jako uzasadnienie rekomendacji głównie w Niemczech, natomiast w mniejszym stopniu – w Polsce i we Francji. Co ciekawe, w Norwegii i Australii pozytywne rekomendacje publikowano mimo niepewności co do korzyści klinicznej. Z kolei rekomendacje negatywne wydawano nawet wówczas, gdy uznawano korzyści kliniczne, co wskazuje na znaczenie innych kryteriów w procesie decyzyjnym (tabela 6).

Ze względu na niewystarczające dane z analizy zgodności AOTMiT z agencjami działającymi w innych krajach w zakresie odwoływania się do profilu bezpieczeństwa nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków (tabela 4).

Na profil bezpieczeństwa powoływano się znacznie częściej w rekomendacjach pozytywnych niż w negatywnych wyłącznie w Walii (tabela 5). Do konsekwentnego uzasadniania pozytywnych rekomendacji kwestia bezpieczeństwa służyła znacznie częściej agencjom działającym w Polsce, Anglii, Kanadzie oraz – w nieco mniejszym stopniu – w Australii (tabela 6).

Jeśli chodzi o odniesienia do efektywności kosztowej pojawiające się w rekomendacjach, Polska okazała się umiarkowanie zgodna z Anglią, Szkocją, Irlandią, Australią i Kanadą. Natomiast pod kątem wartościowania efektywności kosztowej polska agencja przejawiała zgodność jedynie z agencjami irlandzką i kanadyjską (tabela 4).

W Irlandii, Holandii i Australii efektywność kosztowa była częściej wymieniana w negatywnych rekomendacjach niż w pozytywnych. Oba typy rekomendacji były konsekwentnie uzasadnione tym aspektem (tj. pozytywne rekomendacje odnosiły się do opłacalności kosztowej, a negatywne do jej braku). Ocena efektywności kosztowej w tych krajach jest częściej wykorzystywana przy wydawaniu negatywnych rekomendacji niż pozytywnych. Odwrotną sytuację zauważono w Walii i Szkocji: efektywność kosztowa była częściej raportowana i wykorzystywana do uzasadniania pozytywnych rekomendacji.

W Polsce i Anglii efektywność kosztowa była podobnie często poruszana niezależnie od typu rekomendacji i była konsekwentnie wykorzystywana do uzasadniania zarówno pozytywnych rekomendacji - przy jej wykazaniu - jak i negatywnych, gdy dowodzono jej braku (tabela 5, 6).

Polska wykazała odwrotny wzorzec uzasadniania rekomendacji w zakresie odniesień do wpływu na budżet płatnika w porównaniu do Anglii, Szkocji, Kanady, Francji oraz Niemiec; oznacza to, że w rekomendacjach, w ramach których Polska odnosiła się do wpływu na budżet, wymienione kraje nie odnosiły się do tej kategorii i odwrotnie. Trzeba przy tym jednak zauważyć, że te dwa ostatnie kraje ani razu nie poruszyły w swoich uzasadnieniach wpływu na budżet. W przypadku analizy wartościowania wpływu na budżet, uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na niewielką

liczebność próby. Niemniej jednak w przypadku dwóch krajów, tj. Irlandia i Holandia - Polska wykazała wysokie dopasowanie (tabela 4).

Podobnie jak w przypadku efektywności kosztowej, w Polsce, Australii i Szkocji wykazanie pozytywnego wpływu na budżet sprzyjało wydawaniu pozytywnych rekomendacji, przy czym samo odniesienie w Szkocji częściej wykorzystywano przy uzasadnianiu pozytywnych rekomendacji, a w przypadku Polski i Australii negatywnych. W Walii i Kanadzie wpływ na budżet był częściej podawany w ramach pozytywnych rekomendacji, ale nie był wykorzystywany do uzasadnienia ostatecznych rekomendacji (tabela 5, 6).

Analiza odniesień według obszarów terapeutycznych

Spśród rozważanych kryteriów, skuteczność kliniczna była najczęściej cytowana w pozytywnych niż negatywnych rekomendacjach w różnych obszarach terapeutycznych (szczególnie w przypadku leków stosowanych w ginekologii, gastroenterologii, urologii i medycynie bólu). Bezpieczeństwo było cytowane tylko w kilku obszarach, głównie w medycynie bólu. Aspekty ekonomiczne, zarówno opłacalność, jak i przystępność cenowa, były również częściej zgłaszane w przypadku pozytywnych niż negatywnych zaleceń w diabetologii i chorobach zakaźnych. Natomiast w przypadku onkologii i chorób hematologicznych kryteria ekonomiczne były częściej przywoływane w przypadku negatywnych zaleceń niż pozytywnych. Ponadto leki w neurologii, a w szczególności w nefrologii, były kwestionowane w kontekście ich wpływu na budżet, co oznacza, że częściej było odniesienie do tej kategorii w negatywnych niż pozytywnych rekomendacjach. Kryteria ekonomiczne, w porównaniu z klinicznymi, były częściej cytowane w negatywnych rekomendacjach, szczególnie w obszarach terapeutycznych z wieloma nowymi, wysoko wycenionymi innowacyjnymi lekami lub do potencjalnego zastosowania przez dużą liczbę pacjentów, co skutkowało wysokim wpływem na budżet (tabela 7).

Tabela 3. Analiza spójności agencji HTA pod względem rodzaju rekomendacji refundacyjnych – porównanie każdego kraju z każdym innym krajem – w ramach wspólnych wskazań dla porównywanych par.

Tabela 3 przedstawia współczynniki PABAK, reprezentujące stopień zgodności w wydawanych rekomendacjach. Każda komórka (wyraża / zawiera) szacunek zgodności między krajem w odpowiednim wierszu a krajem w odpowiedniej kolumnie.

	PL AOTMiT	GB-EN NICE	GB-SCT SMC	GB-WLS AWMSG	IE NCPE	FR HAS	NL NHCI	DE G-BA	NO NoMA; FHI	AU PBS	NZ PHARMAC
PL AOTMiT	,										
GB-EN NICE	0,12 [-0,07; 0,31] (n = 112)	,									
GB-SCT SMC	0,26* [0,09; 0,42] (n = 141)	0,74* [0,62; 0,83] (n = 161)	,								
GB-WLS AWMSG	0,2 [-0,11; 0,49] (n = 45)	-0,13 [-0,49; 0,25] (n = 30)	0,38* [0,17; 0,57] (n = 91)	,							
IE NCPE	0,2 [-0,03; 0,41] (n = 82)	-0,28* [-0,46; - 0,09] (n = 106)	-0,1 [-0,29; 0,1] (n = 109)	0,39 [-0,06; 0,74] (n = 23)	,						
FR HAS	0,2* [0,01; 0,38] (n = 120)	0,55* [0,39; 0,69] (n = 129)	0,48* [0,34; 0,6] (n = 185)	0,08 [-0,16; 0,31] (n = 76)	-0,26* [-0,46; - 0,03] (n = 86)	,					
NL NHCI	0,4* [0,1; 0,65] (n = 47)	0,46* [0,12; 0,72] (n = 37)	0,48* [0,25; 0,67] (n = 73)	0,12 [-0,21; 0,43] (n = 41)	0,23 [-0,16; 0,56] (n = 31)	0,49* [0,25; 0,69] (n = 67)	,				
DE G-BA	0,07 [-0,14; 0,28] (n = 97)	0,23* [0,03; 0,41] (n = 111)	0,16 [0; 0,32] (n = 153)	-0,25 [-0,5; 0,04] (n = 53)	-0,09 [-0,33; 0,16] (n = 70)	0,21* [0,03; 0,37] (n = 136)	-0,25 [-0,52; 0,04] (n = 51)	,			

	PL AOTMiT	GB-EN NICE	GB-SCT SMC	GB-WLS AWMSG	IE NCPE	FR HAS	NL NHCI	DE G-BA	NO NoMA; FHI	AU PBS	NZ PHARMAC
NO NoMA; FHI	0,14 [-0,42; 0,65] (n = 14)	Niewystarczające dane	0,59* [0,21; 0,84] (n = 29)	0,2 [-0,35; 0,67] (n = 15)	Niewystarczające dane	0,36 [-0,07; 0,7] (n = 25)	0,76* [0,27; 0,97] (n = 17)	-0,16 [-0,59; 0,33] (n = 19)	,		
AU PBS	0,22 [-0,05; 0,47] (n = 59)	0,3* [0,02; 0,54] (n = 57)	0,41* [0,17; 0,61] (n = 74)	0,46* [0,04; 0,77] (n = 26)	0,03 [-0,31; 0,36] (n = 37)	0,51* [0,28; 0,69] (n = 73)	0,58* [0,16; 0,86] (n = 24)	-0,2 [-0,45; 0,07] (n = 60)	Niewystarczające dane	,	
NZ PHARMAC	0,48* [0,07; 0,78] (n = 27)	0,75* [0,35; 0,95] (n = 24)	0,6* [0,19; 0,86] (n = 25)	Niewystarczające dane	-0,05 [-0,51; 0,42] (n = 19)	0,58* [0,16; 0,86] (n = 24)	0,45 [-0,22; 0,88] (n = 11)	0,24 [-0,23; 0,64] (n = 21)	Niewystarczające dane	0,33 [-0,3; 0,8] (n = 12)	,
CA CADTH	0,42* [0,23; 0,59] (n = 104)	0,61* [0,43; 0,75] (n = 107)	0,61* [0,46; 0,74] (n = 139)	0,33* [0,04; 0,58] (n = 51)	-0,34* [-0,55; - 0,1] (n = 73)	0,71* [0,56; 0,82] (n = 123)	0,59* [0,29; 0,8] (n = 44)	0,25* [0,05; 0,44] (n = 102)	0,33 [-0,23; 0,76] (n = 15)	0,33* [0,07; 0,57] (n = 60)	0,62* [0,16; 0,89] (n = 21)

niewystarczające dane – mniej niż 10 obserwacji; * - wynik istotny statystycznie

PABAK	Wielkość zgodności	PABAK	Wielkość rozbieżności
<0,20	Bardzo słaby	<-0,20	Bardzo słaby
0,21-0,40	Słaby	-0,21- (-0,40)	Słaby
0,41-0,60	Umiarkowany	- 0,41- (-0,60)	Umiarkowany
0,61-0,80	Silny	- 0,61- (- 0,80)	Silny
0,81-1,00	Bardzo silny	- 0,81- (- 1,00)	Bardzo silny

PL – Polska, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; GB-EN – Anglia, NICE - National Institute for Health and Care Excellence; GB-SCT – Szkocja, SMC - Scottish Medicines Consortium; GB-WLS – Walia, AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; IE – Irlandia, NCPE - National Centre Pharmacoeconomics; FR – Francja, HAS - Haute Autorité de Santé; NL – Holandia, NHCI - National Health Care Institute; DE – Germany, G-BA - The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss); NO – Norwegia, NoMA - The Norwegian Medicines Agency; AU – Australia, PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; NZ - New Zealand, PHARMAC - The Pharmaceutical Management Agency; CA – Kanada, CADTH - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health.

Tabela 4. Analiza spójności uzasadnienia rekomendacji – porównanie polskiej agencji z innymi agencjami HTA.

Kraj	Skuteczność kliniczna		Bezpieczeństwo		Efektywność kosztowa		Wpływ na budżet	
	Odniesienie	Wartościowanie	Odniesienie	Wartościowanie	Odniesienie	Wartościowanie	Odniesienie	Wartościowanie
GB-EN NICE	0,91* [0,8; 0,97] (n = 112)	0,65* [0,41; 0,82] (n = 62)	0,07 [-0,12; 0,26] (n = 112)	Niewystarczające dane	0,52* [0,34; 0,67] (n = 112)	-0,06 [-0,36; 0,24] (n = 47)	-0,27* [-0,45; -0,08] (n = 112)	Niewystarczające dane
GB-SCT SMC	0,67* [0,53; 0,79] (n = 141)	0,54* [0,33; 0,72] (n = 79)	-0,01 [-0,18; 0,16] (n = 141)	Brak danych	0,38* [0,21; 0,53] (n = 141)	0,07 [-0,47; 0,57] (n = 15)	-0,26* [-0,42; -0,09] (n = 141)	-0,2 [-0,76; 0,48] (n = 10)
GB-WLS AWMSG	-0,16 [-0,45; 0,16] (n = 45)	0,38 [-0,23; 0,82] (n = 13)	0,29 [-0,02; 0,56] (n = 45)	Niewystarczające dane	0,02 [-0,28; 0,33] (n = 45)	Niewystarczające dane	-0,07 [-0,37; 0,24] (n = 45)	-0,09 [-0,67; 0,53] (n = 11)
IE NCPE	0,24* [0,02; 0,45] (n = 82)	0,83* [0,46; 0,98] (n = 24)	0 [-0,23; 0,23] (n = 82)	Niewystarczające dane	0,54* [0,32; 0,71] (n = 82)	0,5* [0,16; 0,76] (n = 36)	0,17 [-0,06; 0,39] (n = 82)	1* [0,75; 1] (n = 28)
FR HAS	1* [0,94; 1] (n = 120)	0,43* [0,17; 0,65] (n = 60)	0,2* [0,01; 0,38] (n = 120)	Niewystarczające dane	-^	Brak danych	-0,38* [-0,55; -0,2] (n = 120)	Brak danych
NL NHCI	0,74* [0,49; 0,9] (n = 47)	0,43 [-0,04; 0,77] (n = 21)	-0,11 [-0,4; 0,2] (n = 47)	Niewystarczające dane	-0,06 [-0,36; 0,24] (n = 47)	Niewystarczające dane	0,06 [-0,24; 0,36] (n = 47)	0,86* [0,32; 1] (n = 14)
DE G-BA	1* [0,93; 1] (n = 97)	0,5* [0,19; 0,74] (n = 44)	-0,2 [-0,39; 0,01] (n = 97)	Brak danych	-^	Brak danych	-0,42* [-0,6; -0,22] (n = 97)	Brak danych
NO NoMA; FHI	0,86* [0,32; 1] (n = 14)	0,4 [-0,3; 0,87] (n = 10)	0 [-0,54; 0,54] (n = 14)	Niewystarczające dane	0,43 [-0,16; 0,83] (n = 14)	Niewystarczające dane	0,43 [-0,16; 0,83] (n = 14)	Niewystarczające dane
AU PBS	1* [0,88; 1] (n = 59)	0 [-0,33; 0,33] (n = 38)	0,12 [-0,15; 0,38] (n = 59)	0,5 [-0,14; 0,89] (n = 12)	0,53* [0,27; 0,73] (n = 59)	-0,47 [-0,84; 0,1] (n = 15)	0,05 [-0,22; 0,31] (n = 59)	Niewystarczające dane
NZ PHARMAC	0,93* [0,62; 1] (n = 27)	0,57 [-0,02; 0,91] (n = 14)	0,19 [-0,22; 0,55] (n = 27)	Niewystarczające dane	-0,56* [-0,83; -0,15] (n = 27)	Niewystarczające dane	-0,26 [-0,61; 0,15] (n = 27)	Niewystarczające dane
CA CADTH	0,98* [0,9; 1] (n = 104)	0,62* [0,4; 0,79] (n = 69)	-0,04 [-0,24; 0,16] (n = 104)	Niewystarczające dane	0,48* [0,29; 0,64] (n = 104)	0,55* [0,24; 0,77] (n = 44)	-0,29* [-0,47; -0,09] (n = 104)	0,5 [-0,14; 0,89] (n = 12)

* - wynik istotny statystycznie; ^ niewystarczające odniesienia

Tabela 5. Analiza odniesień - rodzaj rekomendacji a poruszenie danego aspektu w podziale na agencje.

Agencja	Rekomendacja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio
PL AOTMiT (n = 209)	Negatywne	1	82	1,52 [0,09; 24,71]	50	33	1,67 [0,95; 2,92]	16	67	0,62 [0,32; 1,21]	18	65	0,47 [0,25; 0,88]*
	Pozytywne	1	125		60	66		35	91		47	79	
GB-EN NICE (n = 189)	Negatywne	0	21	1,24 [0,14; 10,81] ¹	17	4	2,55 [0,82; 7,92]	0	21	0,92 [0,11; 7,71] ¹	20	1	0,74 [0,08; 6,47]
	Pozytywne	5	163		105	63		7	161		162	6	
GB-SCT SMC (n = 289)	Negatywne	46	26	18,44 [9,41; 36,14]*	72	0	4,61 [0,59; 35,84] ¹	45	27	6,55 [3,67; 11,71]*	71	1	10,09 [1,35; 75,64]*
	Pozytywne	19	198		205	12		44	173		190	27	
GB-WLS AWMSG (n = 126)	Negatywne	71	4	82,83 [24,02; 285,68]*	72	3	48 [13,17; 174,96]*	69	6	25,16 [9,05; 69,95]*	71	4	95,41 [27,1; 335,87]*
	Pozytywne	9	42		17	34		16	35		8	43	
IE NCPE (n = 133)	Negatywne	46	52	1,33 [0,61; 2,91]	61	37	0,76 [0,33; 1,72]	6	92	0,14 [0,05; 0,42]*	58	40	1,93 [0,89; 4,22]
	Pozytywne	14	21		24	11		11	24		15	20	
FR HAS (n = 441)	Negatywne	2	49	0,84 [0,19; 3,75]	16	35	1,22 [0,65; 2,3]	51	0	0,13 [0,01; 2,16] ¹	51	0	0,13 [0,01; 2,16] ¹
	Pozytywne	18	372		106	284		390	0		390	0	
NL NHCI (n = 110)	Negatywne	2	20	0,58 [0,12; 2,77]	17	5	1,35 [0,45; 4,05]	7	15	0,14 [0,05; 0,38]*	12	10	1,31 [0,51; 3,36]
	Pozytywne	13	75		63	25		68	20		42	46	
DE G-BA (n = 311)	Negatywne	3	121	6,16 [0,68; 55,8] ¹	123	1	0,66 [0,04; 10,67]	124	0	0,66 [0,04; 10,73] ¹	124	0	0,66 [0,04; 10,73] ¹
	Pozytywne	0	187		186	1		187	0		187	0	

Agencja	Rekomendacja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio
NO NoMA; FHI (n = 55)	Negatywne	1	7	1,54 [0,15; 15,82]	3	5	0,63 [0,13; 2,92]	0	8	1,7 [0,16; 18,28] ¹	4	4	1,94 [0,43; 8,78]
	Pozytywne	4	43		23	24		2	45		16	31	
AU PBS (n = 346)	Negatywne	18	147	0,73 [0,38; 1,39]	56	109	0,85 [0,55; 1,33]	19	146	0,47 [0,26; 0,86]*	79	86	0,46 [0,29; 0,7]*
	Pozytywne	26	155		68	113		39	142		121	60	
NZ PHARMAC (n = 80)	Negatywne	0	11	0,9 [0,1; 8,19] ¹	2	9	0,27 [0,05; 1,35]	6	5	0,31 [0,08; 1,15]	10	1	1,5 [0,17; 13,16]
	Pozytywne	5	64		31	38		55	14		60	9	
CA CADTH (n = 207)	Negatywne	0	32	1,76 [0,18; 17,42] ¹	24	8	2,1 [0,89; 4,93]	17	15	9,89 [4,23; 23,09]*	32	0	11,25 [1,5; 84,64]* ¹
	Pozytywne	2	173		103	72		18	157		131	44	

¹ Oszacowania ilorazu szans obejmowały jedną dodatkową obserwację dla każdej komórki; * - wynik istotny statystycznie – pozytywne rekomendacje odnosiły się do aspektu częściej niż negatywne;

* - wynik istotny statystycznie – pozytywne rekomendacje odnosiły się do aspektu rzadziej niż negatywne rekomendacje

n - liczba ocenionych rekomendacji w latach 2014-2019 według agencji w danym kraju,

PL – Polska; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; GB-EN – Anglia; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; GB-SCT – Szkocja; SMC - Scottish Medicines Consortium; GB-WLS – Walia; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; IE – Irlandia; NCPE - National Centre Pharmacoeconomics; FR – Francja; HAS - Haute Autorité de Santé; NL – Holandia; NHCI - National Health Care Institute; DE – Germany; G-BA - The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss); NO – Norwegia; NoMA - The Norwegian Medicines Agency; AU – Australia; PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; NZ - New Zealand; PHARMAC - The Pharmaceutical Management Agency; CA – Kanada; CADTH - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health,

Tabela 6. Analiza wartościowania - rodzaj rekomendacji a przypisana wartość w ramach danego aspektu w podziale na agencje.

Agencja	Rekomendacja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		-	+	Odds Ratio	-	+	Odds Ratio	-	+	Odds Ratio	-	+	Odds Ratio
PL AOTMiT	Negatywne	10	15	2,64 [1,04; 6,66]*	13	3	10,47 [2,52; 43,51]*	47	3	19,75 [5,44; 71,69]*	55	2	8,02 [1,73; 37,09]*
	Pozytywne	22	87		12	29		23	29		48	14	
GB-ENG NICE	Negatywne	1	8	0,76 [0,09; 6,38]	2	0	12,6 [1,07; 148,13]* ¹	21	0	78,67 [10,22; 605,5]* ¹	0	0	1 [0,05; 22,18] ¹
	Pozytywne	20	121		4	20		32	117		3	3	
GB-SCT SMC	Negatywne	3	18	1,04 [0,29; 3,77]	0	0	7 [0,22; 226] ¹	18	0	24,12 [3,03; 192,17]* ¹	1	0	27 [1,65; 442,83]* ¹
	Pozytywne	26	162		0	6		25	32		1	26	
GB-WLS AWMSG	Negatywne	0	2	0,26 [0,02; 2,72] ¹	0	0	3,67 [0,2; 67,65] ¹	3	0	24 [2,11; 273,59]* ¹	3	0	5,5 [0,56; 53,99] ¹
	Pozytywne	22	17		5	21		3	23		15	21	
IE NCPE	Negatywne	5	30	2,67 [0,29; 24,83]	6	11	1,09 [0,08; 14,66]	90	0	91 [10,32; 802,23]* ¹	40	0	4,32 [0,37; 50,58] ¹
	Pozytywne	1	16		1	2		8	8		18	1	
FR HAS	Negatywne	11	3	11,67 [3,14; 43,33]*	3	0	5,78 [0,6; 56,05] ¹	0	0	-	0	0	-
	Pozytywne	55	175		17	25		0	0		0	0	
NL NHCI	Negatywne	4	7	0,41 [0,11; 1,53]	0	2	2,11 [0,16; 27,58] ¹	12	0	10,83 [1,2; 97,8]* ¹	10	0	4,21 [0,49; 35,91] ¹
	Pozytywne	38	27		2	18		11	9		33	12	
DE G-BA	Negatywne	117	2	2989,33 [305,32; 29268,37]* ¹	0	0	0,5 [0,01; 19,56] ¹	0	0	-	0	0	-
	Pozytywne	0	75		1	0		0	0		0	0	

Agencja	Rekomenda cja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		-	+	Odds Ratio	-	+	Odds Ratio	-	+	Odds Ratio	-	+	Odds Ratio
NO NoMA; FHI	Negatywne	1	6	0,05 [0,01; 0,49]*	0	1	9,5 [0,41; 217,61] ¹	6	0	7 [0,78; 62,85] ¹	4	0	7,92 [0,82; 76,28] ¹
	Pozytywne	29	9		0	18		17	17		11	18	
AU PBS	Negatywne	25	44	0,25 [0,14; 0,46]*	41	37	7,16 [3,44; 14,92]*	120	0	389,3 [51,49; 2943,24]* ¹	70	1	118,12 [14,93; 934,72]*
	Pozytywne	101	45		13	84		22	73		16	27	
NZ PHARMAC	Negatywne	2	3	6,53 [0,87; 48,86]	1	2	4,25 [0,26; 70,75]	3	0	0,8 [0,04; 17,2] ¹	1	0	9 [0,52; 155,24] ¹
	Pozytywne	5	49		2	17		4	0		1	8	
CA CADTH	Negatywne	2	1	9,7 [0,85; 110,88]	4	0	20 [2,04; 196,03]* ¹	15	0	3,41 [0,43; 26,87] ¹	0	0	0,39 [0,02; 6,7] ¹
	Pozytywne	27	131		7	31		121	25		30	11	

¹ Oszacowania ilorazu szans obejmowały jedną dodatkową obserwację dla każdej komórki; + wykazano korzyść; - brak wykazania korzyści,

* - wynik istotny statystycznie – pozytywne rekomendacje częściej występowały; gdy wykazano korzyść; negatywne rekomendacje rzadziej występowały; gdy wykazano korzyść,

* - wynik istotny statystycznie – pozytywne rekomendacje rzadziej występowały; gdy wykazano korzyść ; negatywne rekomendacje częściej występowały; gdy wykazano korzyść,

PL – Polska; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; GB-EN – Anglia; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; GB-SCT – Szkocja; SMC - Scottish Medicines Consortium; GB-WLS – Walia; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; IE – Irlandia; NCPE - National Centre Pharmacoeconomics; FR – Francja; HAS - Haute Autorité de Santé; NL – Holandia; NHCI - National Health Care Institute; DE – Germany; G-BA - The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss); NO – Norwegia; NoMA - The Norwegian Medicines Agency; AU – Australia; PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; NZ - New Zealand; PHARMAC - The Pharmaceutical Management Agency; CA – Kanada; CADTH - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health,

Tabela 7. Analiza odniesień - rodzaj rekomendacji a poruszenie danego aspektu w podziale na obszar terapeutyczny.

Agencja	Rekomendacja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio
Diabetologia (n=125)	Negatywne	8	28	1,67 [0,63; 4,46]	25	11	1,86 [0,81; 4,23]	29	7	5,31 [2,11; 13,4]*	33	3	4,3 [1,21; 15,29]*
	Pozytywne	13	76		49	40		39	50		64	25	
Onkologia (n=1;070)	Negatywne	91	268	8,28 [5,3; 12,94]*	241	118	1,3 [0,99; 1,69]	134	225	0,72 [0,55; 0,93]*	253	106	0,47 [0,35; 0,64]*
	Pozytywne	28	683		435	276		322	389		594	117	
Kardiologia (n=88)	Negatywne	4	19	6,63 [1,13; 39,06]*	17	6	2,92 [1,02; 8,35]*	11	12	0,89 [0,34; 2,3]	18	5	1,08 [0,34; 3,4]
	Pozytywne	2	63		32	33		33	32		50	15	
Pulmonologia (n=111)	Negatywne	3	19	0,78 [0,2; 2,97]	11	11	0,82 [0,32; 2,08]	9	13	0,43 [0,17; 1,11]	15	7	1,09 [0,4; 2,96]
	Pozytywne	15	74		49	40		55	34		59	30	
Ginekologia (n=13)	Negatywne	4	0	22,5 [1,61; 314,56]* ¹	4	0	4,17 [0,36; 48,44] ¹	4	0	2,86 [0,24; 33,9] ¹	4	0	6 [0,52; 69,75] ¹
	Pozytywne	1	8		5	4		6	3		4	5	
Choroby infekcyjne (n=271)	Negatywne	18	36	5,88 [2,77; 12,48]*	37	17	2,55 [1,35; 4,8]*	40	14	2,94 [1,51; 5,71]*	45	9	2,53 [1,17; 5,47]*
	Pozytywne	17	200		100	117		107	110		144	73	
Immunologia (182)	Negatywne	8	39	2,56 [0,95; 6,95]	30	17	1,69 [0,85; 3,35]	26	21	1,37 [0,7; 2,68]	35	12	0,45 [0,2; 1,02]
	Pozytywne	10	125		69	66		64	71		117	18	
Okulistyka (n=41)	Negatywne	4	7	8 [1,21; 52,88]*	6	5	1,2 [0,3; 4,8]	5	6	0,83 [0,21; 3,33]	7	4	0,44 [0,1; 2]
	Pozytywne	2	28		15	15		15	15		24	6	

Agencja	Rekomenda cja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio
Choroby rzadkie (n=201)	Negatywne	20	58	4,37 [1,87; 10,2]*	56	22	1,23 [0,66; 2,28]	39	39	0,73 [0,41; 1,3]	52	26	0,56 [0,3; 1,06]
	Pozytywne	9	114		83	40		71	52		96	27	
Psychiatria (n=41)	Negatywne	1	10	2,9 [0,17; 50,82]	7	4	1,34 [0,32; 5,56]	4	7	0,38 [0,09; 1,59]	9	2	1,93 [0,35; 10,77]
	Pozytywne	1	29		17	13		18	12		21	9	
Diagnostyka (n=5)	Negatywne	0	2	1,33 [0,06; 31,12] ¹	1	1	0,25 [0,01; 4,73] ¹	2	0	0,75 [0,03; 17,51] ¹	2	0	0,75 [0,03; 17,51] ¹
	Pozytywne	0	3		3	0		3	0		3	0	
Dermatologi a (n=18)	Negatywne	0	4	3 [0,16; 57,36] ¹	2	2	0,27 [0,03; 2,83]	2	2	1,33 [0,14; 12,37]	3	1	0,82 [0,06; 11]
	Pozytywne	0	14		11	3		6	8		11	3	
Gastroenterolo gia (n=33)	Negatywne	5	8	11,88 [1,19; 118,5]*	11	2	2,36 [0,4; 14,04]	3	10	0,25 [0,05; 1,17]	12	1	1,33 [0,11; 16,39]
	Pozytywne	1	19		14	6		11	9		18	2	
Choroby krwi i narządów krwiotwórcz ych (n=65)	Negatywne	1	21	0,46 [0,05; 4,43]	13	9	1,04 [0,37; 2,95]	12	10	0,32 [0,1; 0,97]*	13	9	0,28 [0,09; 0,91]*
	Pozytywne	4	39		25	18		34	9		36	7	
Neurologia (n=149)	Negatywne	13	35	3,38 [1,36; 8,41]*	32	16	1,48 [0,72; 3,04]	23	25	0,87 [0,44; 1,72]	28	20	0,32 [0,15; 0,69]*
	Pozytywne	10	91		58	43		52	49		82	19	
Urologia (n=27)	Negatywne	5	5	16 [1,5; 171,2]*	10	0	9,9 [1,06; 92,66]* ¹	7	3	1,63 [0,31; 8,61]	9	1	2,77 [0,26; 29,05]
	Pozytywne	1	16		9	8		10	7		13	4	

Agencja	Rekomendacja	Skuteczność kliniczna			Bezpieczeństwo			Efektywność kosztowa			Wpływ na budżet		
		Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio	Brak odniesienia	Odniesienie	Odds Ratio
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego (n=14)	Negatywne	1	4	2 [0,1; 41]	3	2	0,75 [0,08; 7,21]	4	1	2 [0,15; 26,73]	5	0	0,6 [0,03; 11,47] ¹
	Pozytywne	1	8		6	3		6	3		9	0	
Leczenie bólu (n=10)	Negatywne	4	0	15 [1,03; 218,3]* ¹	4	0	15 [1,03; 218,3]* ¹	4	0	1,67 [0,11; 24,26] ¹	4	0	1,67 [0,11; 24,26] ¹
	Pozytywne	1	5		1	5		5	1		5	1	
Nefrologia (n=20)	Negatywne	0	9	1,2 [0,07; 21,72] ¹	3	6	0,42 [0,07; 2,58]	2	7	0,34 [0,05; 2,46]	3	6	0,05 [0; 0,6]*
	Pozytywne	0	11		6	5		5	6		10	1	

¹ Oszacowania ilorazu szans obejmowały jedną dodatkową obserwację dla każdej komórki,

* - wynik istotny statystycznie – pozytywne rekomendacje odnosiły się do aspektu częściej niż negatywne rekomendacje,

* - wynik istotny statystycznie – pozytywne rekomendacje odnosiły się do aspektu rzadziej niż negatywne rekomendacje,

n - liczba ocenionych rekomendacji w latach 2014-2019 według agencji w danym kraju,

PL – Polska; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; GB-EN – Anglia; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; GB-SCT – Szkocja; SMC - Scottish Medicines Consortium; GB-WLS – Walia; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; IE – Irlandia; NCPE - National Centre Pharmacoeconomics; FR – Francja; HAS - Haute Autorité de Santé; NL – Holandia; NHCI - National Health Care Institute; DE – Germany; G-BA - The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss); NO – Norwegia; NoMA - The Norwegian Medicines Agency; AU – Australia; PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; NZ - New Zealand; PHARMAC - The Pharmaceutical Management Agency; CA – Kanada; CADTH - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health,

ETAP 3 - Analiza czasu od rejestracji leków i nowych wskazań do wydania rekomendacji refundacyjnych przez poszczególne agencje HTA oraz wskazanie potencjalnych między Polską a innymi krajami (publikacja 3)

Czas publikacji rekomendacji refundacyjnych przez poszczególne agencje HTA

Analiza wykazała różnice w czasie od rejestracji leku do opublikowania rekomendacji refundacyjnej w poszczególnych krajach. Sześć agencji – walijska, niemiecka, australijska, francuska, szkocka i norweska – osiągnęło średnią wartość poniżej roku, a jeśli wziąć pod uwagę medianę, czas między rejestracją a rekomendacją przekroczył rok tylko w Irlandii, Nowej Zelandii i Polsce (tabela 8). W porównaniu krajów o skrajnych wartościach (zarówno pod względem średniej, jak i mediany) uwidocznił się wyraźny kontrast w efektywności procesów publikowania rekomendacji refundacyjnych (tabela 8). We wszystkich badanych krajach maksymalny czas od rejestracji do rekomendacji wyniósł ponad 3 lata. Istotne różnice odnotowano dla wartości minimalnych – w większości krajów najkrótsze procesy trwały poniżej miesiąca (tabela 8).

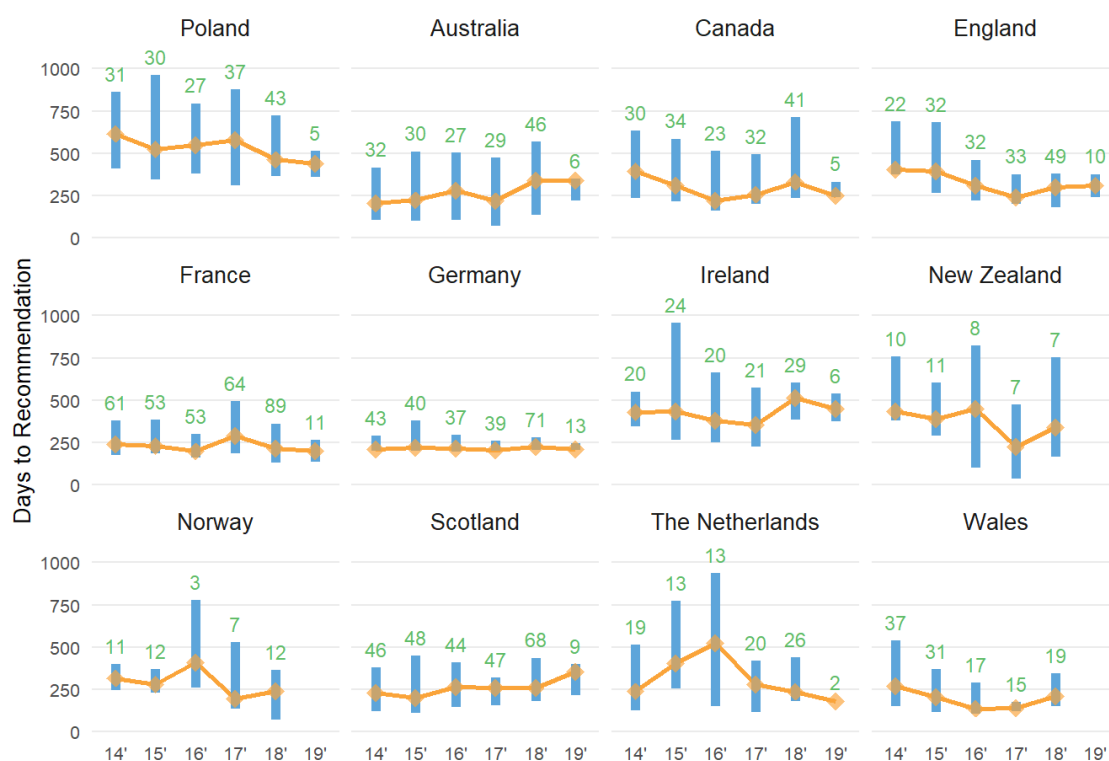
Wyniki analizy trendów w latach 2014–2019 sugerują niewielką tendencję do skracania się mediany czasu upływającego od rejestracji do rekomendacji w niektórych krajach. Być może jest to efekt usprawnienia procesów przez firmy dostarczające dane do oceny HTA i same organy rekomendujące (rysunek 1). Podkreślić należy zwłaszcza postęp zaobserwowany w Polsce: mediana czasu od rejestracji do rekomendacji zmniejszyła się z 616 dni w roku 2014 do 439 dni w 2019, co oznacza redukcję o 29%.

Tabela 8. Liczba dni od rejestracji do rekomendacji w podziale na agencje HTA w latach 2014–2019.

Kraj	N	Min	Max	M	SD	Q1	Me	Q3	IQR
Polska	173	112	2 652	647	408	359	541	851	492
Irlandia	120	20	1 669	502	282	330	436	608	278
Nowa Zelandia	43	16	1 323	470	358	192	381	744	552
Kanada	165	8	2 080	429	330	208	314	586	378
Anglia	178	2	1 468	396	276	209	314	519	310
Holandia	93	39	1 470	422	361	162	305	572	410
Norwegia	45	58	1 145	316	223	130	295	425	295
Szkocja	262	11	1 498	323	249	144	259	405	261
Francja	331	13	1 477	316	243	163	238	386	223
Australia	170	0	1 833	356	340	103	229	498	395
Niemcy	243	74	1 274	281	162	202	218	281	79
Walia	119	73	1 250	288	226	126	205	391	266

Kraj	N	Min	Max	M	SD	Q1	Me	Q3	IQR
<i>Min</i> – Minimum value; <i>Max</i> – Maximum value; <i>M</i> – Mean; <i>SD</i> – Standard Deviation; <i>Q1</i> – The Lower Quartile; <i>Me</i> – Median; <i>Q3</i> – The Higher Quartile; <i>IQR</i> – Interquartile Range									

Rysunek 1. Liczba dni od rejestracji do rekomendacji w ramach agencji HTA w latach 2014–2019. Mediana liczby dni z przedziałem międzykwartylowym.



Ranking krajów pod względem czasu od rejestracji do rekomendacji refundacyjnych

W Polsce czas od rejestracji leku lub wskazania do wydania rekomendacji okazał się istotnie statystycznie dłuższy niż we wszystkich pozostałych krajach ujętych w analizie.

Kolejne miejsca od końca przypadły Irlandii i Nowej Zelandii, między którymi nie występowała różnica istotna statystycznie. Nowa Zelandia nie różniła się istotnie statystycznie pod względem dni do rekomendacji od Kanady i Anglii. W obu ostatnich krajach czas od rejestracji do zalecenia był podobny, istotnie statystycznie dłuższy w zestawieniu z Niemcami, Szkocją, Francją, Australią, Norwegią i Walią, a w Kanadzie – także z Holandią.

Holandia zajęła w rankingu kolejne miejsce od końca i uzyskała gorszy wynik niż Francja, Szkocja i Walia. Nie różniła się natomiast istotnie od Niemiec, Australii, Norwegii i Anglii.

Najmniejszą liczbę dni od rejestracji do wydania zalecenia stwierdzono w przypadku Australii, Norwegii, Francji i Walii, przy czym istotną statystycznie różnicę zaobserwowano również między dwoma ostatnimi (rysunek 2, tabela 9).

Rysunek 2. Porównanie liczby dni od rejestracji do rekomendacji poszczególnych agencji HTA w latach 2014–2019 (oszacowane średnie brzegowe z modelu mieszanego po przekształceniu wstecznym z wartości zlogarytmowanych).

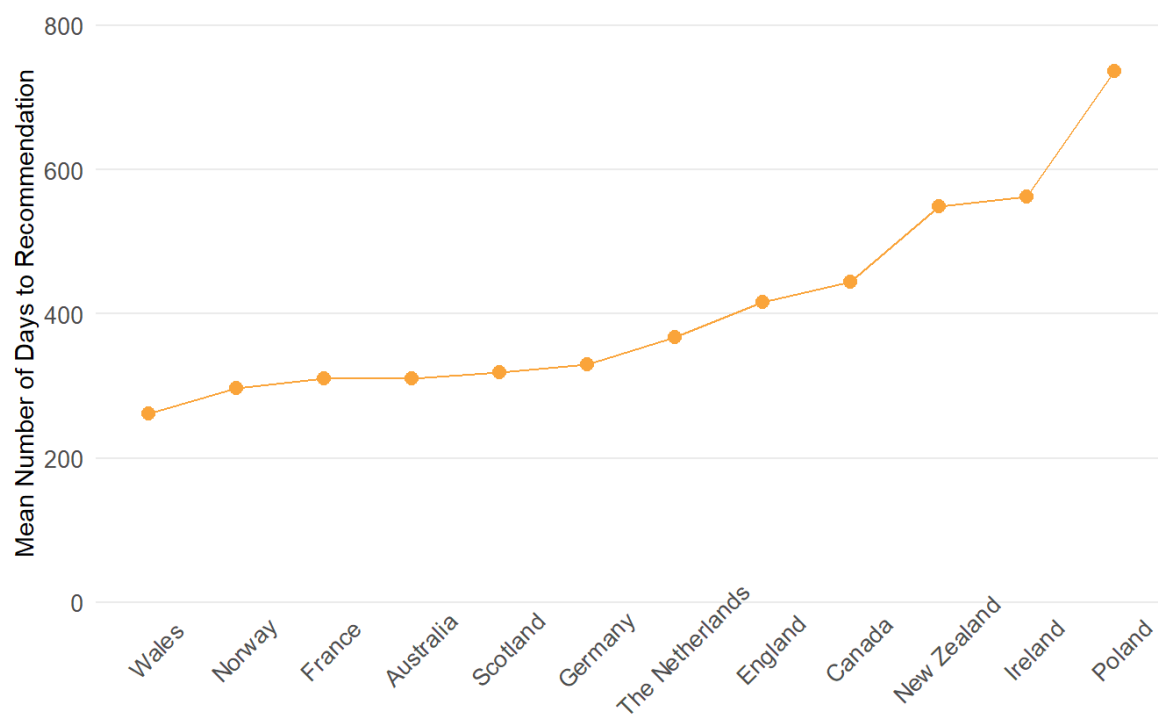


Tabela 9. Porównania parami agencji HTA pod względem zlogarytmowanej liczby dni do rekomendacji na podstawie szacowanych średnich brzegowych uzyskanych przy użyciu metody Bootstrap BCa 95% - 2000 próbek.

Kraj	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1, Polska (AOTMiT) (n = 173)											
2, Irlandia (NCPE) (n = 119)	-0,27 [-0,39; -0,14]*										
3, Nowa Zelandia (PHARMAC) (n = 39)	-0,29 [-0,55; -0,06]*	-0,02 [-0,29; 0,23]									
4, Kanada (CADTH) (n = 161)	-0,5 [-0,62; -0,37]*	-0,23 [-0,37; -0,1]*	-0,21 [-0,45; 0,08]								
5, Anglia (NICE) (n = 177)	-0,57 [-0,68; -0,45]*	-0,3 [-0,42; -0,18]*	-0,28 [-0,51; 0,01]	-0,07 [-0,21; 0,05]							
6, Holandia (NHCI) (n = 93)	-0,69 [-0,83; -0,53]*	-0,42 [-0,57; -0,26]*	-0,4 [-0,66; -0,1]*	-0,19 [-0,35; -0,03]*	-0,12 [-0,27; 0,05]						

Kraj	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
7, Niemcy (G-BA) (n = 243)	-0,8 [-0,89; -0,71]*	-0,53 [-0,64; -0,42]*	-0,51 [-0,74; -0,24]*	-0,3 [-0,41; -0,19]*	-0,23 [-0,33; -0,13]*	-0,11 [-0,25; 0,02]					
8, Szkocja (SMC) (n = 260)	-0,84 [-0,93; -0,73]*	-0,57 [-0,67; -0,45]*	-0,54 [-0,78; -0,27]*	-0,33 [-0,45; -0,2]*	-0,27 [-0,38; -0,15]*	-0,14 [-0,29; -0,01]*	-0,03 [-0,12; 0,06]				
9, Australia (PBS) (n = 164)	-0,86 [-1; - 0,69]*	-0,59 [-0,75; -0,42]*	-0,57 [-0,83; -0,28]*	-0,36 [-0,52; -0,19]*	-0,29 [-0,44; -0,12]*	-0,17 [-0,35; 0,01]	-0,06 [-0,2; 0,08]	-0,03 [-0,17; 0,13]			
10, Francja (HAS) (n = 329)	-0,86 [-0,95; -0,75]*	-0,59 [-0,7; -0,48]*	-0,57 [-0,8; -0,29]*	-0,36 [-0,48; -0,25]*	-0,29 [-0,4; -0,18]*	-0,17 [-0,31; -0,02]*	-0,06 [-0,14; 0,02]	-0,03 [-0,13; 0,07]	0 [-0,16; 0,14]		
11, Norwegia (NoMA; FHI) (n = 45)	-0,91 [-1,12; - 0,69]*	-0,64 [-0,88; - 0,43]*	-0,61 [-0,91; -0,29]*	-0,4 [-0,62; -0,19]*	-0,34 [-0,56; -0,12]*	-0,21 [-0,45; 0]	-0,11 [-0,32; 0,1]	-0,07 [-0,29; 0,13]	-0,04 [-0,3; 0,18]	-0,04 [-0,27; 0,16]	
12, Walia (AWMSG) (n = 119)	-1,04 [-1,19; - 0,87]*	-0,77 [-0,94; - 0,59]*	-0,74 [-1; - 0,44]*	-0,53 [-0,7; - 0,34]*	-0,47 [-0,63; - 0,28]*	-0,34 [-0,53; - 0,15]*	-0,23 [-0,39; - 0,08]*	-0,2 [-0,37; - 0,04]	-0,17 [-0,37; 0,02]	-0,17 [-0,32; - 0,01]*	-0,13 [-0,35; 0,14]

* - wynik istotny statystycznie; wartości przedstawiają średnie różnice z 95% przedziałami ufności w nawiasach.

Czas publikacji rekomendacji refundacyjnych w różnych obszarach terapeutycznych

Najkrótszy średni czas od rejestracji do wydania rekomendacji dotyczył leków zarejestrowanych w terapii chorób zakaźnych i kardiologii, najdłuższy natomiast – leków używanych w profilaktyce, chorobach układu mięśniowo-szkieletowego i chorobach rzadkich (tabela 10). Niemal dwukrotna różnica w wartościach średnich i trzykrotna w wartościach mediany w analizowanych obszarach terapeutycznych sugerują, że w niektórych obszarach agencja HTA może potrzebować bardziej złożonych dowodów klinicznych lub więcej czasu na pełną ocenę kliniczną czy ekonomiczną. W około 1/3 uwzględnionych obszarów terapeutycznych mediana czasu między rejestracją a zaleceniem okazała się dłuższa niż rok, a jednocześnie w podobnej liczbie obszarów procesy oceny trwały krócej niż miesiąc od rejestracji (tabela 10).

Tabela 10. Liczba dni od rejestracji do rekomendacji, w podziale na obszary terapeutyczne, w latach 2014-2019.

Obszar terapeutyczny	N	Min	Max	M	SD	Q1	Me	Q3	IQR
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego	12	174	1 197	620	386	231	689	849	618
Diagnostyka	4	209	1 477	761	569	364	679	1,077	713
Wirusologia (profilaktyka)	9	231	1 470	674	430	348	604	826	478
Nefrologia	14	154	1 205	483	304	219	434	585	365
Choroby rzadkie	155	100	2 098	545	392	215	394	768	553
Leczenie bólu	9	110	914	443	299	145	384	658	513
Okulistyka	37	21	1 316	414	296	188	348	577	389
Pschiatria	31	101	972	411	240	254	327	609	355
Gastroenterologia	29	102	1 026	403	270	226	324	445	219
Diabetologia	90	40	1 249	406	304	192	320	556	364
Urologia	24	67	1 590	457	374	162	319	658	496
Immunologia	147	8	1 163	356	230	196	316	478	282
Neurologia	125	0	1 833	428	339	205	305	582	377
Dermatologia	16	212	1 408	475	356	257	300	585	329
Choroby krwi i narządów krwiotwórczych	51	13	1 372	359	295	195	289	417	222
Onkologia	809	2	2 652	367	284	192	273	476	284

Obszar terapeutyczny	N	Min	Max	M	SD	Q1	Me	Q3	IQR
Pulmonologia	84	16	1 292	330	255	195	266	407	213
Ginekologia	11	114	724	351	223	210	265	472	262
Kardiologia	65	46	1 387	350	297	132	259	514	382
Chirurgia	1	216	216	216	-	216	216	216	0.0
Choroby zakaźne	219	10	2 020	258	249	113	190	311	198

Min – Minimum value; *Max* – Maximum value; *M* – Mean; *SD* – Standard Deviation; *Q1* – The Lower Quartile; *Me* – Median; *Q3* – The Higher Quartile; *IQR* – Interquartile Range

Ranking krajów pod względem czasu od rejestracji do rekomendacji refundacyjnych w różnych obszarach terapeutycznych

Ocena mediany czasu od rejestracji leku do wydania rekomendacji w badanych krajach ujawnia znaczące rozbieżności w poszczególnych obszarach terapeutycznych (tabele 11, 12).

Choć Polska cechuje się ogólnie najdłuższym czasem od rejestracji leku do opublikowania rekomendacji w porównaniu do analizowanych krajów, w wybranych obszarach terapeutycznych zajmuje lepsze miejsca w rankingu. Jak wykazała analiza rankingowa, w chorobach hematologicznych, immunologii i pulmonologii mediana czasu od rejestracji do rekomendacji jest w Polsce stosunkowo krótsza (tabela 11). Ustalenie to należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ większość wysokich median w innych badanych krajach wynika z niewielkiej liczby (≤ 4) analizowanych zaleceń.

Aby zbadać potencjalną korelację między czasem od rejestracji leku do wydania rekomendacji a obszarem terapeutycznym, wykonano dodatkową analizę. Do badania zakwalifikowano pięć obszarów terapeutycznych, dla których dostępnych było co najmniej pięć rekomendacji na kraj (tabela 12). Najliczniejsze próby, obejmujące po osiem krajów, zidentyfikowano w przypadku chorób zakaźnych, neurologii, immunologii, onkologii i chorób rzadkich. Najlepszy łączny ranking pod względem mediany czasu od rejestracji do publikacji zalecenia stwierdzono w chorobach zakaźnych – co może wynikać z pilnego zapotrzebowania na szybką akceptację nowych leków w tym obszarze. Z kolei najdłużej trwały procesy oceny w obszarze chorób rzadkich. Można to wyjaśniać trudnościami towarzyszącymi ocenie technologii wykorzystywanych w małych kohortach pacjentów, w których organizacja randomizowanych badań z grupą kontrolną – praktyka będąca standardem w większości obszarów terapeutycznych – wiąże się ze znacznymi wyzwaniami.

Tabela 11. Ranking agencji HTA według mediany czasu od rejestracji do rekomendacji w latach 2014–2019.

Kraj	Choroby krwi i narządów krwiotwórczych	Kardiologia	Diabetologia	Immunologia	Choroby infekcyjne	Neurologia	Onkologia	Pulmonologia	Choroby rzadkie	Suma
Australia	7	9	3	1	1	2	7	1	3	34
Francja	3	2	7	2	4	3	4	8	4	37
Walia	2	10	1	8	6	1	1	7	1	37
Niemcy	4	3	6	5	7	4	3	5	2	39
Szkocja	8	5	4	4	2	8	5	4	6	46
Holandia	11	6	1	10	3	5	2	3	9	50
Anglia	6	1	9	3	9	6	6	10	8	58
Norwegia	1	7	5	12	8	10	9	2	5	59
Kanada	12	4	8	6	5	9	8	6	7	65
Irlandia	10	12	11	7	11	7	11	11	10	90
Nowa Zelandia	5	8	12	11	10	12	10	12	12	92
Polska	9	11	10	9	12	11	12	9	11	94

* Im niższa wartość, tym krótszy czas.

Tabela 12. Ranking obszarów terapeutycznych według wartości median czasu od rejestracji do rekomendacji w latach 2014–2019. Obszary terapeutyczne, dla których dostępna była informacja o co najmniej 5 rekomendacjach, dla każdego z analizowanych obszarów terapeutycznych.

Kraj	Australia	Kanada	Anglia	Francja	Niemcy	Irlandia	Polska	Szkocja	Suma
Choroby infekcyjne	1	1	2	1	1	1	1	1	9
Onkologia	5	3	3	2	2	4	2	2	23
Immunologia	3	2	1	3	5	3	4	3	24
Neurologia	2	4	4	4	4	2	3	4	27
Choroby rzadkie	4	5	5	5	3	5	5	5	37

* Im niższa wartość, tym krótszy czas.

6. WNIOSKI I PERSPEKTYWY

1. Mimo iż przedmiot i zakres HTA jest precyzyjnie określony to jednak umiejscowienie właściwych agencji HTA i wpływ ich rekomendacji na system refundacyjny jest odmienny.
2. Rekomendacje refundacyjne (pozytywne lub negatywne) wydawane w Polsce są bardziej zbieżne z rekomendacjami publikowanymi w Kanadzie czy Nowej Zelandii niż w innych krajach europejskich.
3. Polski wzór uzasadniania rekomendacji jest najbardziej podobny do wzoru obserwowanego w przypadku agencji irlandzkiej. Dla Polski przy formułowaniu ostatecznej rekomendacji ważne są cztery aspekty: skuteczność kliniczna, profil bezpieczeństwa, efektywność kosztowa i wpływ na budżet.
4. Równocześnie w Polsce w porównaniu z innymi krajami można zauważyć odmienny schemat uzasadniania rekomendacji refundacyjnych, co ujawnia się głównie w kontekście wpływu na budżet, a w mniejszym stopniu – w kontekście uzasadnień dotyczących efektywności kosztowej. Może być to między innymi spowodowane tym, że kluczowym czynnikiem, który różnicuje analizowane agencje HTA, jest próg opłacalności, który dodatkowo nie jest oficjalnie ustalony w połowie krajów.
5. Częstość odnoszenia się do aspektów klinicznych i ekonomicznych była uzależniona od obszaru terapeutycznego. W pozytywnych rekomendacjach częściej odnoszono się do skuteczności klinicznej w różnych obszarach terapeutycznych. W obszarach terapeutycznych z wieloma nowymi, wysoko wycenionymi innowacyjnymi lekami lub do potencjalnego zastosowania przez dużą liczbę pacjentów aspekty ekonomiczne w porównaniu do klinicznych były częściej cytowane w negatywnych rekomendacjach.
6. Chociaż czas od rejestracji leku do wydania rekomendacji refundacyjnych w Polsce należy do najdłuższych spośród analizowanych krajów, od 2017 r. stale, corocznie się skraca. Czas od rejestracji do rekomendacji jest zależny od obszaru terapeutycznego. W przypadku m.in. onkologii czy chorób rzadkich agencje HTA mogą potrzebować bardziej złożonych dowodów klinicznych lub więcej czasu na pełną ocenę kliniczną czy ekonomiczną.

Pomimo ogólnie spójnego podejścia do przeprowadzania ocen technologii medycznych w różnych państwach w niniejszym badaniu stwierdzono znaczny poziom rozbieżności w zaleceniach dotyczących zasadności refundacji produktów leczniczych w 12 analizowanych krajach. Na ocenę technologii medycznych mogą wpływać odmienne priorytety, różne preferencje, oparte na indywidualnych warunkach i zależne od obszaru terapeutycznego, poziomy hierarchii dowodów, postrzeganie wartości, narzędzia stosowane w celu rozwiązania niepewności oraz zdolność i chęć wdrożenia porozumień o podziale ryzyka. Nie tylko firmy farmaceutyczne mogą przyjmować różne strategie wprowadzania produktów leczniczych na rynek, ale również kraje mogą inaczej priorytetyzować obszary terapeutyczne, co może wyjaśniać różnice w procesie oceny HTA w konkretnych obszarach.

Choć systemy refundacji mają ten sam cel, podejmowanie ostatecznej decyzji refundacyjnej i wykorzystanie HTA do wsparcia procesu decyzyjnego mogą być zorganizowane w zupełnie inny sposób. Dlatego nie sposób wskazać jednego, uniwersalnego, słusznego modelu i uzasadnione są badania nad dotychczasowymi ustaleniami. O ile wiele systemów opieki zdrowotnej wykorzystuje HTA do wspierania decyzji o refundacji, o tyle wdrażanie HTA nie jest jednolite. Niespójności mogą wynikać z charakteru ostatecznego procesu decyzyjnego – może on być etapowy, przyrostowy, angażujący wiele stron zainteresowanych, ale decyzję może też podejmować niezależnie organ odpowiedzialny (zwykle Ministerstwo Zdrowia, jak w Polsce), na podstawie rekomendacji lub stanowisk organów pomocniczych.

Należy podkreślić, że wyniki analiz przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy doktorskiej potwierdzają, iż podejście, w którym przygotowuje się ocenę kliniczną wspólną dla wielu krajów, jest uzasadnione. Rozporządzenie Unii Europejskiej w sprawie nowych przepisów w ocenie technologii medycznych, które będzie mieć zastosowanie od 12 stycznia 2025 r. i którego założeniem jest wspieranie współpracy między europejskimi instytucjami zaangażowanymi w HTA, prawdopodobnie zminimalizuje rozbieżności w interpretacji danych klinicznych, a także znacznie zmniejszy obciążenie poszczególnych krajów. Oznacza to realną szansę na skrócenie czasu do objęcia innowacyjnych terapii refundacją.

PIŚMIENNICTWO

1. Nojszewska E. System ochrony zdrowia. Problemy i możliwości ich rozwiązań. Wydawnictwo: Wolters Kluwer Polska. Warszawa 2011.
2. Durrani H. Healthcare and healthcare systems: inspiring progress and future prospects. *Mhealth*. 2016 Feb 2;2:3. doi: 10.3978/j.issn.2306-9740.2016.01.03.
3. Beletsi A, Koutrafouris V, Karampli E, Pavi E. Comparing Use of Health Technology Assessment in Pharmaceutical Policy among Earlier and More Recent Adopters in the European Union. *Value Health Reg Issues*. 2018 Sep;16:81-91. doi: 10.1016/j.vhri.2018.08.002. Epub 2018 Oct 11.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
5. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Jun;36(3):187-190. doi: 10.1017/S0266462320000215.
6. Julian, E., Gianfrate, F., Sola-Morales, O. et al. How can a joint European health technology assessment provide an 'additional benefit' over the current standard of national assessments?. *Health Econ Rev* 12, 30 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13561-022-00379-7>.
7. Banta D. (2003). The development of health technology assessment. *Health Policy*. 2003 Feb;63(2):121-32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(02\)00059-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(02)00059-3).
8. Banta D, Kristensen FB, Jonsson E. A history of health technology assessment at the European level. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Jul;25 Suppl 1:68-73. doi: 10.1017/S0266462309090448.
9. Kalo Z, Gheorghe A, Huic A, Csanadi M. (2016). HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries. *Health Econ*. 25 (Suppl. 1): 179–192 (2016).
10. Fontrier AM, Visintin E, Kanavos P. Similarities and Differences in Health Technology Assessment Systems and Implications for Coverage Decisions: Evidence from 32 Countries. *Pharmacoecon Open*. 2022 May;6(3):315-328. doi: 10.1007/s41669-021-00311-5. Epub 2021 Nov 29. Erratum in: *Pharmacoecon Open*. 2022 Jul;6(4):629.
11. Xie F, Bowen JM, Sutherland SC, Burke N, Blackhouse G, Tarride JE, O'Reilly D, Goeree R. Using health technology assessment to support evidence-based decision-making in Canada: an academic perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Oct;11(5):513-21. doi: 10.1586/erp.11.60.
12. Hutton J, McGrath C, Frybourg JM, Tremblay M, Bramley-Harker E, Henshall C. Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to

- determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *Int J Technol Assess Health Care*. 2006 Winter;22(1):10-8. doi: 10.1017/s0266462306050781.
13. Gulácsi L, Orlewska E, Péntek M. Health economics and health technology assessment in Central and Eastern Europe: a dose of reality. *Eur J Health Econ*. 2012 Oct;13(5):525-31. doi: 10.1007/s10198-012-0411-x.
 14. Barron, A. J., Klinger, C., Shah, S. M. B., & Wright, J. S. (2015) titled "A regulatory governance perspective on health technology assessment (HTA) in France: The contextual mediation of common functional pressures" published in the *Health Policy* journal, volume 119(2), pages 137-146.
 15. Schwarzer, R., & Siebert, U. (2009). Methods, procedures, and contextual characteristics of health technology assessment and health policy decision making: Comparison of health technology assessment agencies in Germany, United Kingdom, France, and Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(3), 305-314. doi:10.1017/S0266462309990092.
 16. Xie F, Bowen JM, Sutherland SC, Burke N, Blackhouse G, Tarride JE, O'Reilly D, Goeree R. Using health technology assessment to support evidence-based decision-making in Canada: an academic perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Oct;11(5):513-21. doi: 10.1586/erp.11.60.
 17. Streat S, Munn S. Health economics and health technology assessment: perspectives from Australia and New Zealand. *Crit Care Clin*. 2012 Jan;28(1):125-33, vii. doi: 10.1016/j.ccc.2011.10.008.
 18. Gozzo L, Paterson K, Wong O, Megerlin F, Geldmacher J, Popoli P, Jommi C, Fricke F-U, De Solà-Morales O, Kamae I, Rasi G and Drago F (2022), Towards a European harmonization of health technology assessment recommendations executive paper of European regulatory conference focused on the EU commission proposal to harmonize HTA. *Front. Drug. Saf. Regul*. 2:970661. doi: 10.3389/fdsfr.2022.970661.
 19. Jahnz-Różyk K, Kawalec P, Malinowski K, Czok K. Drug Policy in Poland. *Value Health Reg Issues*. 2017 Sep;13:23-26. doi: 10.1016/j.vhri.2017.07.001.
 20. Wüller, H., Sowada, C., & Bochenek, T. (2015). Comparison between processes of HTA, pharmaceutical pricing and reimbursement, and their transparency in Germany and Poland. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia, Zdrowie Publiczne I Zarządzanie*, 13(1), 102–108. <https://doi.org/10.4467/20842627OZ.15.010.4123>.
 21. Vreman RA, Mantel-Teeuwisse A, Hövels M, Leufkens H, Goettsch W. Differences in Health Technology Assessment Recommendations Among European Jurisdictions: The Role of Practice Variations. *VALUE HEALTH*. 2020; 23(1):10–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.017>.

22. Kolasa K, Wasiak R. Health technology assessment in Poland and Scotland: comparison of process and decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Jan;28(1):70-6. doi: 10.1017/S0266462311000699.
23. Mela A, Rdzanek E, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Jabłoński M, Niewada M. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. *Front Pharmacol*. 2023 Oct 13;14:1153680. doi: 10.3389/fphar.2023.1153680.
24. Nicod E, Kanavos P. Commonalities and differences in HTA outcomes: a comparative analysis of five countries and implications for coverage decisions. *Health Policy*. 2012 Dec;108(2-3):167-77. doi: 10.1016/j.healthpol.2012.09.012.
25. Schaefer R, Hernandez D, Selberg L, Schlander M. Health technology assessment (HTA) in England, France and Germany: what do matched drug pairs tell us about recommendations by national HTA agencies? *J Comp Eff Res*. 2021 Nov;10(16):1187-1195. doi: 10.2217/ce-2021-0047.
26. Niewada M, Polkowska M, Jakubczyk M, Golicki D. What Influences Recommendations Issued by the Agency for Health Technology Assessment in Poland? A Glimpse Into Decision Makers' Preferences. *Value Health Reg Issues*. 2013 Sep-Oct;2(2):267-272. doi: 10.1016/j.vhri.2013.05.002.
27. Waugh SM, He J. Inter-Rater Agreement Estimates for Data With High Prevalence of a Single Response. *J Nurs Meas*. 2019 Aug 1;27(2):152-161. doi: 10.1891/1061-3749.27.2.152.
28. Chen, Guanmin & Faris, Pd & Hemmelgarn, Brenda & Walker, Robin & Quan, Hude. (2009). Measuring agreement of administrative data with chart data using prevalence unadjusted and adjusted kappa. *BMC medical research methodology*. 9. 5. 10.1186/1471-2288-9-5.
29. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation For Stat Comput: <https://www.R-project.org/21>.
30. RStudio Team. RStudio: integrated development environment for r. RStudio: <http://www.rstudio.com/>.
31. Bates D, Mächler M, Bolker B, et al. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Soft*. 2015;67(1):1–48. doi: 10.18637/jss.v067.i0123.
32. Lenth RV. Emmeans: estimated marginal means, aka least-squares means: //CRAN. R-project.org/package=emmeans24.
33. Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Source Softw*. 2019;4(43):1686. doi: 10.21105/joss.0168625.

KOPIE PUBLIKACJI



OPEN ACCESS

EDITED BY

Paweł Kawalec,
Jagiellonian University Medical College,
Poland

REVIEWED BY

Andras Inotai,
Syreon Research Institute, Hungary
Katarzyna Sejbuk-Rozbicka,
Medical University of Warsaw, Poland
Marcin Czech,
Institute of Mother and Child, Poland

*CORRESPONDENCE

Aneta Mela,
✉ aneta.mela@gmail.com

RECEIVED 29 January 2023

ACCEPTED 24 August 2023

PUBLISHED 13 October 2023

CITATION

Mela A, Rdzanek E, Jaroszyński J,
Furtak-Niczyporuk M, Jabłoński M and
Niewada M (2023), Reimbursement
decision-making system in Poland
systematically compared to
other countries.
Front. Pharmacol. 14:1153680.
doi: 10.3389/fphar.2023.1153680

COPYRIGHT

© 2023 Mela, Rdzanek, Jaroszyński,
Furtak-Niczyporuk, Jabłoński and
Niewada. This is an open-access article
distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License](#)
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s)
and the copyright owner(s) are credited
and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries

Aneta Mela^{1*}, Elżbieta Rdzanek¹, Janusz Jaroszyński²,
Marzena Furtak-Niczyporuk³, Mirosław Jabłoński⁴ and
Maciej Niewada¹

¹Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Centre for Preclinical Research and Technology (CePT), Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, ²Department of Administrative Proceedings, Faculty of Law and Administration, Marie Curie-Skłodowska University, Lublin, Poland, ³Department of Public Health, Medical University of Lublin, Lublin, Poland, ⁴Department of Orthopedics and Rehabilitation, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Introduction: Our objective was to analyze and compare systematically and structurally reimbursement systems in Poland and other countries.

Methods: The systems were selected based on recommendations issued by the Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariffication (AHTAPol), which explicitly referred to other countries and agencies). Consequently, apart from Poland, the countries included in the analysis were England, Scotland, Wales, Ireland, France, Netherlands, Germany, Norway, Sweden, Canada, Australia and New Zealand. Relevant information and data were collected through a systematic search of PubMed (Medline), Embase and The Cochrane Library as well as competent authority websites and grey literature sources.

Results and discussion: In most of the countries, the submission of a reimbursement application is initiated by a pharmaceutical company, and only a few countries allow it before a product is approved for marketing. All of the agencies analyzed are independent and some have regulatory function of reimbursement decision making body. A key criterion differentiating the various agencies in terms of HTA is the cost-effectiveness threshold. Most of the countries have specific mechanisms to improve access to expensive specialty drugs, including cancer drugs and those used for rare diseases. Reimbursement systems often lack consistency in appreciating the same stages, leading to heterogeneous decision-making processes. The analysis of recommendations issued in different countries for the same medicinal product will allow a better understanding of the relations between the reimbursement system, HTA assessment, stakeholders involvement and decision on reimbursement of innovative drugs.

KEYWORDS

reimbursement decision-making systems, Polish Agency for Health Technology Assessment Tariffication, HTA agencies, systematic review, reimbursement recommendations

1 Introduction

Health care systems around the world are currently facing similar challenges of ageing populations and increased demand for medical services, intensive medical development, more and more expensive medical technologies, and an increase in public expectations of treatment options and benefits (Bittner et al., 2013). The demand for faster and more efficient access to medical services coincides with limited health care financing options. Therefore, all health systems must develop a way of prioritizing and rationing medical services in such a way that it best meets the needs of patients. In this regard, health technology assessment (HTA) enables efficient use of resources and helps to rationalize medical technology spending, as well as to set priorities (Garrido et al., 2008; Banta et al., 2009).

Countries examining the same clinical and economic evidence may make different coverage decisions (Vogler et al., 2017; Beletsi et al., 2018). Poland is an example of a country where no drug is reimbursed without formal and rigid assessment and a well-regulated process. Following the provisions of the Act of 12 May 2011 on Reimbursement of Medicinal Products, Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses and Medical Devices, the manufacturer or importer of the drug must submit an appropriate application to the Ministry of Health (Barnieh et al., 2014).

In the case of a drug that has no equivalent (a new substance or a new indication), both the submission of an application and its evaluation by the AHTAPol (the Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariffication) are required. AHTAPol is an independent organizational entity that collects data, conducts analyzes and issues reimbursement recommendations regarding the legitimacy of financing medicinal products, medical devices, foodstuffs for particular nutritional uses and health services from public funds. AHTAPol is also an advisory body for the Minister of Health—the collected analytical data and recommendations of AHTAPol support the Minister of Health in making reimbursement decisions. In the next stage, the complete file is submitted to the Economic Commission, which conducts negotiations with the applicant to determine the official selling price, the level of payment, and the indications on which the drug is to be reimbursed. Only with the recommendation of the President of the AHTAPol and with consideration to the position of the Economic Commission, taking into account the criteria listed in Article 12 of the aforementioned Act, the Minister of Health makes the final decision on a given drug for the requested indication (Husereau et al., 2014; Mihajlović et al., 2015; Kawalec et al., 2016).

The main purpose of the paper is to analyze and compare in systematical and structural way reimbursement systems in Poland and other countries.

2 Material and methods

Systems covered by the comparison were selected based on recommendations issued by the AHTAPol, which explicitly referred to other countries and agencies. Consequently, apart from Poland

the countries included in the analysis were England, Scotland, Wales, Ireland, France, Netherlands, Germany, Norway, Sweden, Canada, Australia and New Zealand. The selection of the HTA agencies included resulted from Health Technology Assessment and Tariff Assessment Agency practice and explicit quoting in its recommendations. AHTAPol does not publish a formal list of reference agencies, thus we decided to identify them based on practice and published recommendations.

2.1 Research search strategy

The bibliographic databases searched include PubMed (Medline), Embase and The Cochrane Library. The strategy for searching the databases is shown in [Supplementary Appendix S1 \(Supplementary Tables SA1–SA3\)](#) and was focused on HTA and reimbursement systems. No language filters were used. The last update was carried out on 22.03.2022. The search process also used references of primary reports found. Additional sources of information were the websites of individual HTA agencies and national decision-making bodies as well as publicly available grey literature. The first step in searching the databases was to identify papers that describe the drug reimbursement systems in the countries analyzed and the analytical framework described in [Table 1](#). The selection of studies was made independently by two researchers (A.M., E.R.). As a result of the database searches, 2,829 articles and abstracts were initially evaluated for compatibility with the study's scope. Then, after verifying the compatibility of the title and abstract with the subject of the analysis and eliminating replications, 153 papers were analyzed in detail against the inclusion and exclusion criteria. The study eventually included 85 full-text papers. [Figure 1 Supplementary Appendix S1](#).

2.2 Data extraction and analysis

Data from the articles were extracted using a pre-designed analytical framework, the main purpose of which was to collect data on the general characteristics of the reimbursement systems in the countries analyzed.

3 Results

A comparison of the reimbursement systems in the countries analyzed is presented below and in [Supplementary Appendix S2 \(Supplementary Tables SA4–SA8\)](#).

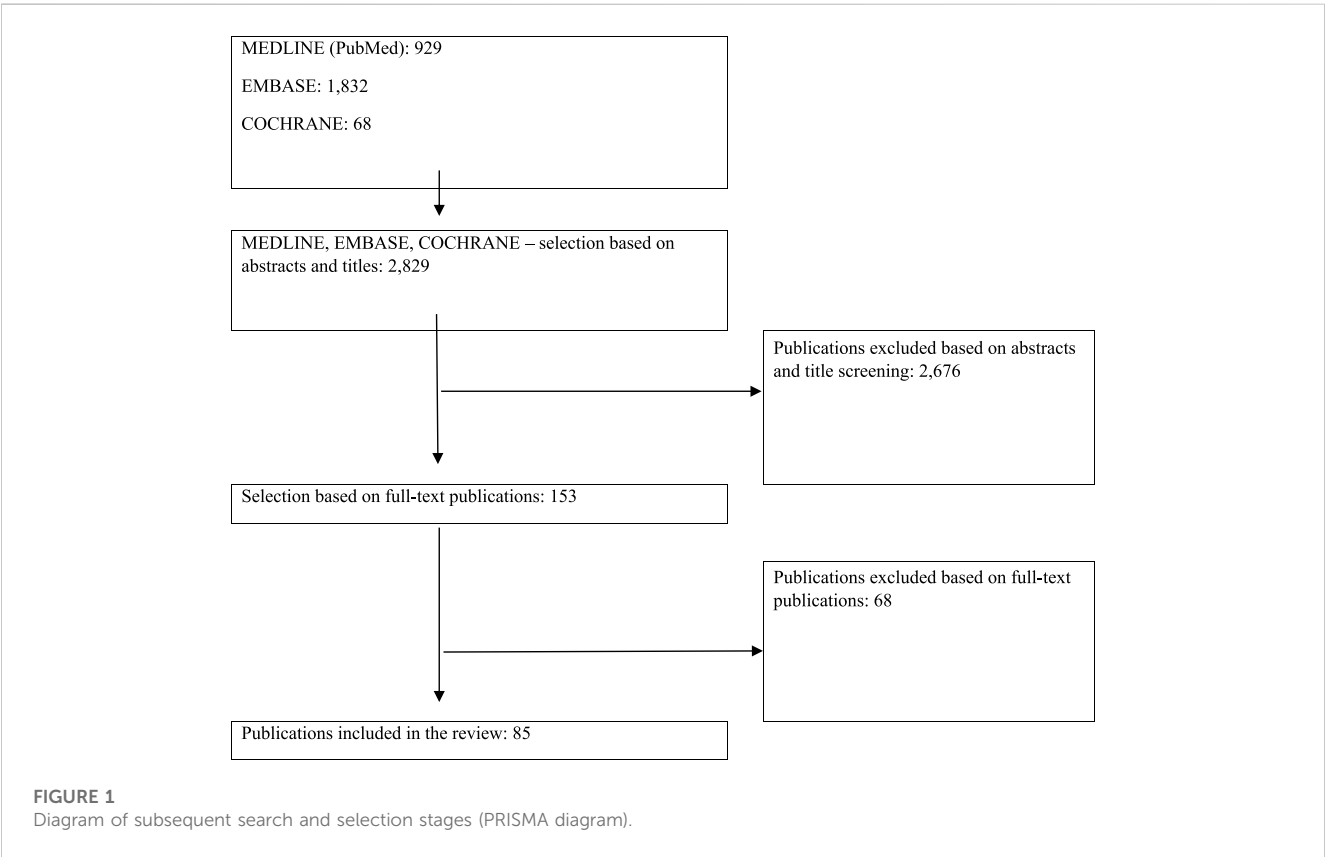
3.1 The initiator of the reimbursement process

3.1.1 When can reimbursement application be submitted?

In Poland and most of the countries analyzed, the availability of the product on the market is a condition for applying for reimbursement. However, it is worth noting that in some

TABLE 1 Analytical framework for data extractions.

Analytical framework	Scope
The initiator of the reimbursement process	• When can the reimbursement be applied for?
	• Who submits the reimbursement application
	• To whom the application should be submitted
Health technology assessment	• HTA agencies - role and functions in systems
	• What technologies are being evaluated
	• Scientific evidences used in the HTA report
	• HTA methods and analytical techniques
Price negotiations and reimbursement decision	• Who enters price negotiations
	• Who makes reimbursement decisions
Reimbursement criteria for expensive cancer and orphan drugs	• Mechanisms used to evaluate expensive cancer drugs and those used in rare diseases
Duration of the reimbursement process	• Statutory duration of the reimbursement process
	• The actual duration of the reimbursement process



countries (e.g., Wales and Canada), an application for reimbursement can be submitted prior to marketing authorization, i.e., during the authorization procedure. Alike in England for some cancer drugs (World Health Organization, 2018).

In Canada, in the case of the Common Drug Review (CDR) program, the application covers all provinces except Quebec, where the process is conducted by INESSS (The Institut National

d'Excellence en Santé et en Services Sociaux), and can be initiated by the sponsor—both before and after the issuance of the NOC (permit). In the case of pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), the application can also be initiated either before or after the NOC (Notice of Compliance) is issued. Application to INESSS begins with the manufacturer's application for registration and can be initiated at any time (except for generic drugs and natural products, for which there are

relevant deadlines) ([The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2022](#)).

3.1.2 Who files the reimbursement dossier?

In Poland the reimbursement process begins with the submission of the application and relevant files to the Ministry of Health as well as processing fee payment by the market authorization holder. When applying for reimbursement for a drug that has no equivalent in a given medical indication on the reimbursement list, the Minister of Health forwards the reimbursement dossier (if it meets the formal requirements) to the Agency for Health Technology Assessment and Tarification (AHTAPol) ([Dziennik Ustaw, 2011](#)).

In England, Ireland and Wales, unlike most countries, the initiator of the reimbursement process is primarily the government. In Scotland the reimbursement process begins at the request of the marketing authorisation holder (MAH) or patients. Among the countries analyzed, the application for drug reimbursement can be submitted by various parties in healthcare - not only the responsible party, but also patients and clinicians. In majority of other countries, only pharmaceutical companies apply for reimbursement for medicinal products ([Hutton et al., 2006](#); [PHARMAC, 2017](#)).

3.1.3 To whom should the application be submitted?

In some countries, the reimbursement dossier is submitted to the Ministry of Health in Poland, Ireland and Netherlands, while in others, the dossier goes straight to the agency responsible for HTA (England, Scotland, Wales, France, Germany, Norway, Sweden, Canada, Australia and New Zealand) ([Gauld, 2014](#); [International Health Care System Profiles, 2020](#)).

3.2 Health technology assessment

3.2.1 HTA agencies—role and functions in systems

In the countries analyzed, HTA agencies function mainly in the form of autonomous government bodies. The duties of HTA agencies can be carried out either by regulatory bodies responsible for reimbursement decisions, or by advisory bodies that provide their reimbursement recommendations to decision-makers (such as the Ministry of Health) ([Ragupathy et al., 2012](#); [Barron et al., 2015](#); [Wüller et al., 2015](#); [Varnava et al., 2018](#)).

The regulatory function is executed by agencies such as G-BA (The Federal Joint Committee, Germany), TLV (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, Sweden), NoMA (The Norwegian Medicines Agency, Norway), PHARMAC (The Pharmaceutical Management Agency, New Zealand), NICE (The National Institute for Health and Care Excellence, England) and SMC (The Scottish Medicines Consortium, Scotland). If the recommendation is negative, price negotiations can take place where the MAH can further demonstrate the cost-effectiveness of the therapy by lowering the price ([Schwarzer and Siebert, 2009](#); [Bending et al., 2012](#); [Weise, 2018](#)). In some countries, there are more institutions that have different functions and undertake HTA activities at the national level (Ireland, Germany, Sweden, Norway and Canada) ([CADTH, 2021](#); [Fontrier et al., 2022](#)).

In countries where agencies have an advisory role, positive reimbursement recommendations do not always translate into final reimbursement coverage of a technology; also their impact on the outcome of price negotiations is not clear (Wales, Ireland, Netherlands, Canada). The recommendation of the President of AHTAPol is also not conclusive, as the decision of the Minister of Health is mainly influenced by arrangements occurring at later stages of the process, such as a reduction in the drug price by MAH during negotiations. In Poland the outcome of the AHTAPol assessment may have a significant impact on the price negotiations ([Fontrier et al., 2022](#)).

Different systems have adopted different organizational arrangements of reimbursement process, and the HTA agencies organization may also vary. Most countries have a “light” model, under which agencies assess the quality of the analyses (including their reliability, and objectivity) ([Xie et al., 2011](#)). Other countries have a “heavy” model—the agencies develop the analysis internally. Such organizations require substantial public funding (British agency NICE, Swedish agency SBU). NICE’s HTA process takes into account both cost-effectiveness analyses that have been developed by external centers on behalf of NICE and analyses submitted by the manufacturer. The two types of documentation have different impacts on decision-making, but the use of both allows for full aggregation of data and provides clear benefits to the healthcare system. It is understood that the Polish AHTAPol operates on a mixed model—the agency conducts its own analyses and is responsible for data retrieval, but also assesses the reliability of the analyses submitted by the applicant. HTA evaluation guidelines are available in all countries analyzed ([Vreman et al., 2020](#); [Fontrier et al., 2022](#)).

3.2.2 Scientific evidence reported in the HTA

The countries analyzed can be categorized based on whether they consider as part of their HTA evaluation only clinical effectiveness and safety or both clinical benefit and cost-effectiveness, including the impact on the payer’s budget for health services ([Lloyd et al., 2009](#); [Gulácsi et al., 2012](#); [Grigore et al., 2020](#)).

Poland, England, Scotland, Wales, Netherlands, Germany, Norway, Sweden, Canada, Australia and New Zealand, consider both the clinical and economic aspects, including impact on the payer’s budget for health services. In addition, in some countries additional aspects are evaluated, such as unmet medical need, the degree of innovation of the therapy being evaluated, and ethical, social, legal and organizational aspects ([Oortwijn et al., 2002](#); [DeJean et al., 2009](#); [Rowen et al., 2017](#); [Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2022](#); [Schurer et al., 2022](#); [The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, 2023](#)).

In most countries single technology are usually evaluated. England and Norway have three formats for developing the report. In England, HTA can be conducted as part of a multiple technology assessment—MTA (this is an assessment of several drugs or therapies used in one indication or one technology in several indications), as part of a single technology assessment—STA (technology assessment of one drug or therapy in one indication), or as part of fast technology assessment - FTA (this is used to provide patients with faster access to the most cost-effective new treatments). In Norway, in addition to STA and MTA,

a so-called mini HTA is used—a simplified assessment performed by clinical experts for in-hospital technologies (Gulácsi et al., 2012; CADTH, 2021).

3.2.3 Data source, HTA methods and analytical techniques

All countries recognize a variety of data sources, including scientific studies (clinical trials, observational studies), national statistics, clinical guidelines, surveys, expert reports and other evidence from pharmaceutical manufacturers (Ringborg et al., 2003; Marshall et al., 2008; Novaes and Soárez, 2016).

While some countries use costs to assess the value of a drug, others, such as France, evaluate the relative clinical benefit of the drug compared to existing comparators and use evidence from randomized clinical trials. The relative benefit of a drug is assessed on a 5-point scale based on the level of improvement due to clinical benefit (ASMR - Amélioration du Service Médical Rendu), which is used to determine the reimbursement level (Haute Autorité de santé, 2023a). HTA agencies vary in their willingness to accept indirect comparisons and have individual priority regarding the methodology used for comparison of indirect treatments. Only The Federal Joint Committee (G-BA) emphasizes the need for direct evidence and a requirement for convincing arguments to justify not having head-to-head data (Es-Skali and Spoors, 2018). The assessment of cost-effectiveness of drugs varies across countries, with each country having its own set of guidelines and thresholds -Supplementary Appendix S2 (Supplementary Table SA7) (Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment Of Social Services, 2007; Corbacho and Pinto-Prades, 2012; Kolasa and Wasiak, 2012; Ragupathy et al., 2012; Streat and Munn, 2012; Zyśk and Niewada, 2013; Chabot and Rocchi, 2014; McCullagh and Barry, 2016; DentalPharmaceutical Benefits Agency, 2017; Jahnz-Różyk et al., 2017; Schaefer et al., 2021; National Health Care Institute, 2022; The Pharmaceutical Management Agency, 2023).

3.3 Price negotiations and reimbursement decision

Negotiations play a crucial role in reimbursement decisions in most of the countries analyzed, for both original and generic drugs.

In Poland, an important step on the road to reimbursement is negotiation conducted by the Economic Commission appointed by Ministry of Health. The scope of these negotiations includes *inter alia* setting the official selling price in Poland, clinical indication under which the drug is to be reimbursed, and managed entry agreements (MEA) (Jahnz-Różyk et al., 2017). According to the Reimbursement Act, there are five types of MEA designed to ensure the availability of innovative drugs within the budget constraints of the public payer. These MEA types are as follows: a) pay for effect—reimbursement is contingent upon the drug's demonstrated effectiveness in achieving desired outcomes; b) price discount—the drug manufacturer and payer agree upon a discount for the drug's price; c) price volume—involves determining the number of drug packages or the size of the population for which the drug will be sold at a prearranged price; d) pay-back—the drug manufacturer is obligated to return part of the reimbursement received from public funds, e.g., for each

reimbursed packaging or after exceeding the predetermined amount that was intended to finance a given active substance; e) other—this category encompasses additional reimbursement conditions aimed at increasing the availability of guaranteed benefits or reducing associated costs. These MEA types collectively contribute to ensuring that patients have access to innovative drugs, even within the limitations of the public payer's budget. They establish a framework that incentivizes the effectiveness, affordability, and appropriate use of these medications for the benefit of patients and the healthcare system (Dziennik Ustaw, 2011). The findings of the analysis of the risk-sharing instruments proposed in the reimbursement applications (for drugs used in oncological diseases under drug programs assessed by the Polish HTA Agency in 2012–2018) highlight a predominant preference for easy-to-implement mechanisms, with rebates or pay-back emerging as the dominant choices. These mechanisms were favored for their simplicity and user-friendly nature, allowing for seamless integration into the existing reimbursement framework (Iwańczuk et al., 2018).

In Netherlands, as in Poland, price negotiations with a pharmaceutical company influence the type of decision the Ministry of Health, Welfare and Sports makes. According to the Drug Pricing Law, the ministry sets maximum drug prices, which are subject to adjustment every 6 months—the reference point being drug prices in reference countries (Belgium, Germany, France and the United Kingdom) (Sharaf, 2014; Government of the Netherlands, 2023).

In Norway, The Norwegian Drug Procurement Cooperation (LIS) is responsible for negotiating prices for reimbursed drugs. If a positive reimbursement decision involves an increase in reimbursement expenditures of 10 million Euro over 5 years, then the NoMa is not authorized to grant reimbursement. In this case, as long as the application meets all the prioritization criteria, NoMA forwards the assessment to the Ministry of Health and Welfare (Directorate For Financial and Enterprise Affairs, 2014; Report, 2020).

In Sweden, the institution responsible for reimbursement decisions and pricing is the Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Decisions on reimbursement and pricing of new drugs are made by an expert committee within the agency, i.e., The Pharmaceutical Benefits Board, which is appointed by the government and consists of seven members recruited from district councils, universities or patient organizations. The agency's decisions are binding at both the national and local levels (district councils). The degree and implementation rate may vary from district to district due to individual budgeting mechanisms or different interpretations of the Agency's recommendations (Carlsson et al., 2000).

In some countries negotiations are conducted only if cost-effectiveness is not demonstrated in the HTA. In Ireland, if a drug is cost-effective, the Health Service Executive (HSE) may approve the drug for reimbursement. Otherwise, the drug is referred for evaluation by the HSE Drugs Group. At this stage, it is possible to conduct commercial negotiations with the applicant to work out mutually acceptable financing terms, or to enter into patient access schemes, which are reimbursement individual decisions (Global Legal Insights, 2020a; Government of Ireland, 2020).

In England, any product that NICE has assessed as cost-effective, but may cost the NHS more than 20 million GBP in any of its first 3 years of use, must be subject to further negotiation between the manufacturer and the NHS. If negotiations fail, the NHS can ask NICE to delay funding for the product for up to 3 years (or longer—in exceptional cases). The Secretary of State for Health and Welfare is responsible for negotiating prices with pharmaceutical companies under the Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS), which is a voluntary agreement between the Department of Health and the Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) for the supply of licensed, brand-name drugs to the NHS (Global Legal Insights, 2020b). In Scotland, in the case of a positive decision and approval of a drug for use by NHS Scotland, each of the 14 local health boards makes an individual decision based on the SMC's recommendation. Area Drug and Therapeutics Committees (ADTCs) ultimately decide on public funding for a drug in a given area. Typically, local NHS decisions are consistent with those of the SMC, thus avoiding regional variation in prescribing. The main differentiating element between the SMC and the ADTC is that the former authority considers the drug's effect/price ratio, while regional institutions focus on affordability (Scottish Medicines Consortium, 2023). Drugs that are ineligible for evaluation by national bodies (AWMSG—Wales, NICE—England) may be included in the list of NHS-funded drugs as a result of a decision by a local health board or NHS Trust decision-making group. Each of these institutions has its own drug introduction process, which evaluates the available evidence on efficacy, safety, cost-effectiveness and budget impact. The decision determines the drug's place in therapy (e.g., line of treatment) and who can prescribe the drug (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, 2023).

In other countries (i.e., France and Germany) the outcome of the clinical assessment is a key factor in price negotiations. In Germany if additional benefits are proven, within 6 months the GKV-SV (The National Association of Statutory Health Insurance Funds) and the pharmaceutical company negotiate the reimbursement price (The Federal Joint Committee, 2023). In France, once pharmaceuticals or medical devices are approved for reimbursement based on a favorable opinion from the relevant HAS committees, their prices are negotiated with the CEPS (Economic Committee for Health Products). The final reimbursement decision driven by the price and total reimbursement spending, is issued by the relevant ministry and published in the Journal of Laws of the French Republic within 180 days of the application submission (Haute Autorité de santé, 2023b).

In Canada, after CADTH (or INESSS - in the case of Quebec) issues a positive recommendation, the pan-Canadian Pharmaceutical Alliance (pCPA) starts negotiations. In the first instance, the provinces decide whether negotiations will take place. They can either forgo negotiating a price or decide to negotiate collectively or individually. Provinces can also negotiate for the CADTH's non-evaluated drug. If a decision is made to negotiate, a jurisdiction is chosen to represent all provinces in the negotiations. Negotiations are conducted with the participation of the provincial representative and the manufacturer and may include other terms in addition to the price (Dziennik Ustaw, 2011). If an agreement is reached, the manufacturer and the provincial representative sign a Letter of Intent (LOI). Based on that, the terms of the Product Listing Agreement (PLA) with the manufacturer are negotiated for the relevant provinces. Provinces can opt out of PLA

negotiations. It should be noted that CADTH recommendations are not binding, and each region makes its own reimbursement decisions based on CADTH recommendations and other factors, such as financial constraints. In the case of INESSS, the final decision is made by the Minister of Health, and it is usually consistent with the INESSS recommendation. CDR's recommendations are not binding, and decisions for the province are made separately (Dziennik Ustaw, 2011).

In Australia, although the final decision is made by the Minister of Health, it cannot be other than the PBAC's recommendation. In cases where a decision to place a drug on the PBS list would result in a net cost exceeding USD 20 mln per year, the decision is made by the Federal Cabinet prior to the Minister's decision (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2023).

In New Zealand, PHARMAC negotiates prices for inpatient, outpatient and cancer treatment, as well as prices for pharmaceuticals, vaccines and medical devices, and manages the limited state budget for outpatient and cancer drugs^{67,68}.

3.4 Specific approach for cancer and rare-disease drugs

Some countries have established mechanisms to improve access to highly specialized drugs, including those used to treat cancer and rare diseases (Simoens, 2011; Pauwels et al., 2014; Adkins et al., 2017; Stawowczyk et al., 2019; Zamora et al., 2019).

Poland has what is known as rescue access to drug technology (RADT), a system for issuing individual approvals for the treatment of patients for whom all publicly funded therapeutic options have been exhausted. Medicines financed under RADT are free of charge to patients, and their cost are covered by the NHF. Only the healthcare center directly involved in patient treatment can submit an application for RADT funding. Funding may cover drugs whose appropriateness for use in a particular case has been confirmed by a national or provincial consultant. However, the decision is issued for a specified period of time, after which the effectiveness of the treatment and the legitimacy of its continuation are assessed. An alternative path to access to drugs with high clinical innovation is financing under the Medical Fund (Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004r, 2004).

In England, the HST process is available for products that are dedicated to clinically distinct target patient group, which treatment is concentrated in a small number of NHS centers, the patient's condition is chronic and severely disabling, and the technology has the potential for lifelong use. For these products, conventional NICE assessment assumes some allowance to account for the likely higher costs and often more limited clinical data. NICE typically recommends HTS which ICER is less than 100,000 GBP. In certain circumstances, based on clinical benefit magnitude, NICE can recommend products above this threshold, usually up to 300,000 GBP (Ragupathy et al., 2015). England also has a Cancer Drugs Fund (CDF), established in 2011. Its rules were changed in July 2016 to facilitate faster access to promising new treatments. Further evidence is also collected to eliminate clinical uncertainty (Ragupathy et al., 2015).

In Scotland, the SMC uses different evaluation criteria (MCDA, multi-criteria decision analysis) and places less emphasis on the cost-effectiveness of cancer and rare diseases drugs. More weight is given to effects that are not necessarily quantified (e.g., the impact on

the patient's family or ability to work). If the drug meets the standard ICER criteria, the SMC may temporarily approve it. If not, the Peer and Clinician Engagement (PACE) process is initiated, which is not used in the standard approach. The PACE process relies on a consultative approach between patients and clinicians, who, identify additional effects that are relevant from the perspective of the patients, but difficult to quantify with ICER. This approach makes it possible to allow more expensive drugs to be used in the NHS. In the event of a negative SMC recommendation for a drug, a patient can access it using either tier 1 or tier 2 PACS, with tier 1 covering ultra-rare diseases and tier 2 covering all drugs that have not been approved by the SMC (Ragupathy et al., 2015).

In France, as an exception, innovative or very expensive drugs may be financed under an additional "reimbursement tariff" determined in advance by specific agreement with CEPS (Economic Committee for Health Products) (Weise, 2018).

As in England and Scotland, higher values for cost-effectiveness are accepted in Canada for rare diseases and cancer drugs. For this purpose, a special team was set up to evaluate and make relevant recommendations, the pCODR, which replaced the Joint Oncology Drug Review (JODR) as of 2010. The evaluation process conducted by pCODR is formalized and time-framed, and takes into account the opinions of clinicians, economic experts, manufacturers and patients. The process of evaluating cancer drugs is similar to that used in treatments for other diseases and is based on analogous premises and data (Janoudi et al., 2016; Nigel, 2018).

In Germany, Australia and New Zealand, end-of-life medical technologies are not evaluated under a different procedure. In Germany, the legislator specifies that the additional medical benefit has already been proven in the registration process. Therefore, the assessment for the additional benefit categories are omitted for orphan drugs. Furthermore, for orphan drugs, an additional benefit does not have to be proven by comparison to an appropriate comparative therapy that had been previously approved by the G-BA77.

Australia has another way of funding very expensive and cost-ineffective treatments for rare diseases, so called The Life Saving Drugs Program. It applies only to treatments which reduce mortality and prolong patient survival. There are no additional restrictions on the diseases or treatments that can be covered by the program. Reimbursement is on a patient-by-patient basis and depends on 10 criteria (including efficacy and expected impact on patient survival, lack of alternative treatment and significant disease-related mortality, the high price of the technology, which is a significant limitation on the patient's personal funding) (Government of Ireland, 2020).

In New Zealand, the Rare Disorders Advisory Committee may reconsider the funding application if new evidence is provided (International Health Care System Profiles, 2020).

In Wales, Ireland and Norway there are currently no distinct financed pathway for oncological and orphan drugs (Janoudi et al., 2016; Schulz et al., 2020).

3.5 Time to reimbursement

The regulatory time limit for the reimbursement process varies among countries. In majority of the countries the total duration of the process, from submission of an application to issuance of a

reimbursement decision, should take no longer than 180 days. Norway and Canada have adopted a time limit of 90 days (for non-cancer drugs), while the process takes the longest in England, up to 305 days. However, it should be noted that in practice, decisions are rarely made within the timeframe specified in the regulations. Independently conducted analyses indicated the time to drug reimbursement is the longest in Poland (844 days), followed by New Zealand (789 days), Canada (602 days), Ireland (541 days), France (497 days), Australia (467 days), Scotland (417 days), Norway (414 days), England (340 days), Netherlands (294 days), Sweden (261) and Germany (133 days) (IQVIA, 2021; EFPIA Patients, 2022).

Considering the aspects analyzed within each country, the following reasons for the limited availability of innovative therapies can be identified.

Although in some countries (England, Canada) it is possible to apply for reimbursement while still in the registration process this does not always translate into faster access to new drugs. An example of such a country is Canada. The reasons for the long delays in the introduction of new drugs on the market include the multi-layered sequential review process conducted before public drug plans make new innovative therapies available (Salek et al., 2019).

In countries where reimbursement recommendations published by individual HTA agencies are binding, i.e., a positive recommendation equals reimbursement coverage (England, Scotland, Germany, Norway, Sweden), the time from registration to reimbursement is much shorter. The exception is New Zealand, where despite the regulatory function of the HTA agency, the actual average duration of the reimbursement process is time consuming. Finally, the implementation of the HTA recommendations can also vary, depending on the advisory or regulatory role of the HTA agency. In the case of Sweden, where the national HTA agency is a regulatory body which decisions are adopted by local administrative councils, not all councils can afford all reimbursement decisions, which can lead to inter-regional differences.

The countries analyzed also have different approaches to in hospital drugs, generic and innovative drugs, the length of time for which a reimbursement decision is issued, and how drug expenses are accounted for and whether drugs should be replaced with cheaper substitutes. Finally negotiations may contribute substantially to longer time to reimbursement decision.

The presence of specific mechanisms or more lenient criteria in the evaluation of clinical and economic evidence for cancer and rare disease drugs is also an important factor affecting access to breakthrough therapies. Poland is an example of a country where less restrictive HTA evaluation criteria do not apply. Poland has no specific reimbursement arrangements on drugs in rare diseases, which could be perceived as systematic approach to facilitate accurate and timely patients access. Medical Fund regulation only partially addresses that challenge for highly innovative products only.

4 Discussion

This paper addresses the similarities and differences of the reimbursement systems (with particular emphasis on HTA assessment) in Poland and 12 countries, which HTA bodies' recommendations are most often quoted by the AHTAPol. In

other similar studies usually either a smaller number of countries or a narrower range of aspects were covered (Barnieh et al., 2014). Individual publications covered more countries, but their scope of analysis focused on selected stages or aspects of the reimbursement process (Fontrier et al., 2022). The aim of Fontrier et al. systematic review was to examine system design and its impact on the financing of technologies that are subject to HTA evaluation. It focused on 32 countries, including countries in the European Union, Australia, Canada and the United Kingdom, presenting a comparison of the key operational functions of the HTA systems (Fontrier et al., 2022). Another study concentrated on the processes in 35 reimbursement systems in 33 OECD countries where pharmacological drugs are publicly financed (Barnieh et al., 2014). However, the authors focused solely on the comparison of the initiators of the reimbursement process and the requirement for clinical evidence. In addition, they conducted an assessment of the fairness of each reimbursement system based on three criteria (transparency of decisions, consideration of clinical and economic evidence, and appealability) (Barnieh et al., 2014). Our systematic review evaluates all key stages of the reimbursement process including among others: the HTA agencies policy and criteria used in HTA assessment as well as price negotiations related aspects and specific approach for expensive innovative medicinal products. Despite covering a smaller number of countries (which is a direct result of the credentials of the Polish HTA agency) it is, to the best of our knowledge, the first such comprehensive analysis.

In most of the countries that have been studied, the process of submitting a reimbursement application is initiated by the pharmaceutical company. Only a few countries allow submission before a product is approved for marketing. The next steps in the reimbursement process are similar across most countries. After a formal and legal evaluation of the application, it is sent for assessment by the HTA agency/authority. In several countries the assessment, appraisal, and subsequent final recommendation have a binding effect on the drug's coverage from the public budget. Price negotiations take place in each country, although in some cases, it is not mandatory, such as when ICER (incremental cost-effectiveness ratio) is below the threshold. Regarding subsequent stages of the reimbursement process, such as the reimbursement decision and the institution responsible for financing the reimbursed drug, there are significant differences from country to country. Although the reimbursement systems share the same goal, the way to final decision and HTA use to support it can be organized much differently, thus one universal model cannot be claimed, and studies of existing arrangements are justified.

More similarities can be seen in the functioning of HTA agencies and their role in the reimbursement system. All countries covered have an agency responsible for HTA evaluation, with only a few exclusively evaluating pharmaceuticals. Historically in many countries, Poland is a model example, initial role of the agency evolved and more responsibilities were added. National evaluations are conducted by all agencies, with some also performing regional assessments. The agencies are independent and some also serve as regulatory bodies for reimbursement decision making. The HTA assessment criteria reviewed in most countries include unmet medical needs, degree of innovation, clinical effectiveness, and safety profile. Most agencies also consider cost-effectiveness and impact on the payer's budget. Only three countries explicitly include ethical, social, legal, and organizational

aspects in their evaluation, indicating a lack of emphasis on these criteria by most HTA agencies. The methods and analytical techniques used in HTA are generally consistent across all agencies reviewed. The cost-effectiveness threshold is a key differentiator between agencies, with nearly half of the countries not having an officially established value for cost-effectiveness.

Established in 2005, the EUnetHTA initiative, which mission is to foster cooperation among European institutions involved in HTA assessment, confirms the convergence of the various HTA agencies' approaches on the issue of health technology assessment, especially clinical evaluation. The cooperation is expected to be beneficial from a European as well as a national and regional perspective, with the overarching goal of improving access to therapies (Wang et al., 2020; Julian et al., 2022). An approach towards common clinical assessment shared by many countries may significantly reduce the burden on individual countries and should have a positive impact on reducing the time to reimbursement decision.

Some authors point out that although countries implement HTA, the way in which this assessment fits into the reimbursement process (at the negotiation, decision-making, coverage determination, and funding stages) differs significantly from one system to another (Fontrier et al., 2022). The review by Fontrier et al. covering also the countries not included in our study showed a different and inconsistent approach to valuing clinical evidence and outcomes reported in clinical trials (Fontrier et al., 2022). The similarities of different reimbursement systems in terms of HTA may result from adaptation by countries the standards of countries more experienced. Authors of another study observed a convergence in the criteria considered in HTA assessments by all countries included in the analysis, while at the same time observing differences in the approach of countries where HTA was introduced earlier from those where the assessment was introduced relatively recently (after 2000) (Barnieh et al., 2014). The first group of countries places significant emphasis on improving the quality of care, ensuring equal access to treatment and efficient use of resources. The second group, on the other hand, focuses primarily on the aspect of the impact of introducing new therapies on the payer's budget. Countries in this group, despite having their own official guidelines, often follow the decisions of other reimbursement systems more experienced in HTA evaluation.

Reimbursement systems were initially introduced to enhance patients' access to effective therapies. However, these systems often lack consistency in how they organize and appreciate the various stages involved. As a result, the decision-making process can become heterogeneous and less transparent.

While many systems utilize HTA to inform reimbursement decisions, the implementation of HTA itself is not uniform. The inconsistency may stem from the nature of the final decision-making process, which can either be a logical, step-by-step, multi-stakeholder-driven, integrated, and longitudinal process or a decision made independently by the responsible body (usually the Ministry of Health, as in the case of Poland), based on recommendations or statements from other auxiliary bodies.

Undoubtedly, these different arrangements can lead to variations in the time it takes to reach a decision and the genuine access patients have to drugs. It should be noted, however, that the time that elapses between registration and the availability of a drug to patients is long not only due to delays caused by the institutions involved in the reimbursement process but may also be the result of the strategy adopted by the

pharmaceutical company, which begins the process not necessarily at the same time in each country, not always immediately after obtaining marketing authorization.

5 Limitations of the analysis

1) The main limitation is that only 13 countries were included in the analysis, but this is determined by Polish HTA agency practice on referring to selected agencies. As AHTAPol does not refer to agencies in CEE countries we did not include them, it can be recognized as excused approach, but certainly, CEE countries could serve as more relevant in the context of available resources and shared challenges. 2) Only publicly available data were used in the publication, making it impossible in some cases to find detailed information about the reimbursement process or the HTA agency and its health technology assessment process. 3) Dynamic settings and evolution of the systems make it difficult to study and provide no time-sensitive conclusions. To prevent this, we also verified the information available on the websites of the various HTA agencies. 4) Due to the use of published data only, it is possible that the correlation between the various aspects of HTA and their impact on the final drug reimbursement decision are not fully captured. 5) It should be noted that the real access to drugs is not solely determined by the reimbursement decision, as it serves as limited proxy and falls outside the scope of this paper.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

References

- Adkins, E. M., Nicholson, L., Floyd, D., Ratcliffe, M., and Chevrou-Severac, H. (2017). Oncology drugs for orphan indications: How are HTA processes evolving for this specific drug category? *Clin. Outcomes Res.* 9, 327–342. PMID: 28652787; PMCID: PMC5473500. doi:10.2147/CEOR.S134230
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2022). *Agency for health technology assessment and tariff system*. Available at: <https://www.aotm.gov.pl/en/>.
- All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. (2023). All Wales therapeutics and Toxicology Centre. Available at: <https://awttc.nhs.wales/>.
- Banta, D., Kristensen, F. B., and Jonsson, E. (2009). A history of health technology assessment at the European level. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 25, 68–73. Suppl 1. doi:10.1017/S0266462309090448
- Barnieh, L., Manns, B., Harris, A., Blom, M., Donaldson, C., Klarenbach, S., et al. (2014). A synthesis of drug reimbursement decision-making processes in organisation for economic co-operation and development countries. *Value Health* 17 (1), 98–108. PMID: 24438723. doi:10.1016/j.jval.2013.10.008
- Barron, A. J., Klinger, C., Shah, S. M. B., and Wright, J. S. (2015). A regulatory governance perspective on health technology assessment (HTA) in France: The contextual mediation of common functional pressures. *Publ. Health Policy J.* 119 (2), 137–146. doi:10.1016/j.healthpol.2014.10.002
- Beletsi, A., Koutrafouris, V., Karampli, E., and Pavi, E. (2018). Comparing use of health technology assessment in pharmaceutical policy among earlier and more recent adopters in the European union. *Value Health Reg. Issues* 16, 81–91. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30316029. doi:10.1016/j.vhri.2018.08.002
- Bending, M., Hutton, J., and McGrath, C. (2012). A comparison of pharmaceutical reimbursement agencies' processes and methods in France and Scotland. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 28 (2), 187–194. doi:10.1017/S0266462312000104
- Bittner, M. I., Donnelly, M., van Zanten, A. R., Andersen, J. S., Guidet, B., Trujillano Cabello, J. J., et al. (2013). How is intensive care reimbursed? A review of eight European countries. *Ann. Intensive Care* 3 (1), 37. PMID: 24216146; PMCID: PMC3843541. doi:10.1186/2110-5820-3-37
- CADTH (2021). *Procedures for CADTH reimbursement reviews december 2021*. Access: CADTH_Drug_Reimbursement_Review_Procedures.pdf.
- Carlsson, P., Jonsson, E., Werkö, L., and Banta, D. (2000). Health technology assessment in Sweden. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 16 (2), 560–575. doi:10.1017/S0266462300101151
- Chabot, I., and Rocchi, A. (2014). Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. *Clin. Outcomes Res.* 6, 357–367. PMID: 25075196; PMCID: PMC4106959. doi:10.2147/CEOR.S66309
- Corbacho, B., and Pinto-Prades, J. L. (2012). Health economic decision-making: A comparison between UK and Spain. *Br. Med. Bull.* 103 (1), 5–20. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22833571. doi:10.1093/bmb/lds017
- Dejean, D., Giacomini, M., Schwartz, L., and Miller, F. A. (2009). Ethics in Canadian health technology assessment: A descriptive review. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 25 (4), 463–469. doi:10.1017/S0266462309990390
- Dental, and Pharmaceutical Benefits Agency. (2017). *PPRI pharma profile Sweden 2017*. Available at: https://www.tlv.se/download/18.1d85645215ec7de284611ebd/1510316381520/ppri_pharma_profile_sweden_2017.pdf.
- Directorate For Financial And Enterprise Affairs (2014). *Competition issues in the distribution of pharmaceuticals – Norway DAF/COMP/GF/WD*. Washington, DC, United States: Federal Trade Commission, 13.
- Dziennik Ustaw. (2011). *USTAWA z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Available at: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.

Author contributions

AM participated in the study design, methods, collection of the data and interpretation of data. ER participated in the interpretation of data. JJ participated in the interpretation of data. MF-N participated in the interpretation of data. MJ participated in the interpretation of data. MN participated in the study design and interpretation of data. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The reviewer KS-R declared a shared affiliation with the authors AM, ER, and MN to the handling editor at the time of review.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1153680/full#supplementary-material>

- Efpia Patients, W. A. I. T. (2022). *Indicator 2021 survey updated July 2022*. Available at: https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf.
- Es-Skali, I., and Spoors, J. (2018). *PHP235 - INDIRECT TREATMENT COMPARISONS (ITC) FOR HTA IN EUROPE - UNDERSTANDING REQUIREMENTS FOR INDUSTRY SUBMISSIONS Update policy*. doi:10.1016/elsevier_cm_policy
- Fontrier, A. M., Visintin, E., and Kanavos, P. (2022). Similarities and differences in health technology assessment systems and implications for coverage decisions: Evidence from 32 countries. *Pharmacocon Open* 6 (3), 315–328. Epub 2021 Nov 29. Erratum in: *Pharmacocon Open*. 2022 Jul;6(4):629. PMID: 34845671; PMCID: PMC9043057. doi:10.1007/s41669-021-00311-5
- Garrido, M. V., Kristensen, F. B., Nielsen, C. P., and Busse, R. (2008). *Health technology assessment and health policy-making in Europe current status, challenges and potential*. Geneva, Switzerland: WHO. ISBN 978 92 890 4293 2.
- Gauld, R. (2014). Ahead of its time? Reflecting on New Zealand's pharmac following its 20th anniversary. *Pharmacoconomics* 32 (10), 937–942. PMID: 24906479. doi:10.1007/s40273-014-0178-2
- Global Legal Insights, (2020a). *Pricing and reimbursement*. 3. Ireland: ACMA.
- Global Legal Insights, (2020b). *Pricing and reimbursement*. 3. United Kingdom: ACMA.
- Government of the Netherlands, (2023). Government of The Netherlands. Available at: <https://www.government.nl/topics/medicines/keeping-medicines-affordable>.
- Government of Ireland, (2020). *Annual report 2020*. New Delhi, India: Ministry of Corporate Affairs. Access: 200349_1f3c3182-7776-4b89-a178-13cfd397565.pdf.
- Grigore, B., Ciani, O., Dams, F., Federici, C., de Groot, S., Möllenkamp, M., et al. (2020). Surrogate endpoints in health technology assessment: An international review of methodological guidelines. *Pharmacoconomics* 38 (10), 1055–1070. PMID: 32572825. doi:10.1007/s40273-020-00935-1
- Gulácsi, L., Orlewska, E., and Péntek, M. (2012). Health economics and health technology assessment in central and eastern Europe: A dose of reality. *Eur. J. Health Econ.* 13 (5), 525–531. PMID: 22729215. doi:10.1007/s10198-012-0411-x
- Haute Autorité de santé, (2023a). Haute Autorité de santé. Available at: <https://www.has-sante.fr/>.
- Haute Autorité de santé, (2023b). Haute Autorité de santé. Available at: <https://www.has-sante.fr/>.
- Husereau, D., Dempster, W., Blanchard, A., and Chambers, J. (2014). Evolution of drug reimbursement in Canada: The pan-Canadian pharmaceutical alliance for new drugs. *Value Health* 17 (8), 888–894. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25498784. doi:10.1016/j.jval.2014.08.2673
- Hutton, J., McGrath, C., Frybourg, J. M., Tremblay, M., Bramley-Harker, E., and Henshall, C. (2006). Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 22 (1), 10–18. Winter. doi:10.1017/s0266462306050781
- International Health Care System Profiles (2020). International health care system Profiles. Available at: https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/2020-12/International_Profiles_of_Health_Care_Systems_Dec2020.pdf.
- Iqvia, (2021). *IQVIA analysis access to Medicines (AtoM 3) november, 2021*. Available at: <https://www.medicinesnz.co.nz/resources/publications>.
- Iwańczuk, T., Tomaszewska, I., and Wyszowska, A. (2018). *Analiza instrumentów dzielenia ryzyka proponowanych w wnioskach refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach onkologicznych w ramach programów lekowych, przekazanych do AOTMiT w latach 2012-2018*. Available at: <https://power.aotm.gov.pl>.
- Jahnz-Różyk, K., Kawalec, P., Malinowski, K., and Czok, K. (2017). Drug policy in Poland. *Value Health Reg. Issues* 13, 23–26. PMID: 29073983. doi:10.1016/j.vhri.2017.07.001
- Janoudi, G., Amegatse, W., McIntosh, B., Sehgal, C., and Richter, T. (2016). Health technology assessment of drugs for rare diseases: Insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review. *Orphanet J. Rare Dis.* 11 (1), 164. PMID: 27908281; PMCID: PMC5134221. doi:10.1186/s13023-016-0539-3
- Julian, E., Gianfrate, F., Sola-Morales, O., Mol, P., Bergmann, J. F., Salmonson, T., et al. (2022). How can a joint European health technology assessment provide an 'additional benefit' over the current standard of national assessments? *Health Econ. Rev.* 12, 30. doi:10.1186/s13561-022-00379-7
- Kawalec, P., Sagan, A., Stawowczyk, E., Kowalska-Bobko, I., and Mokrzycka, A. (2016). Implementation of the 2011 Reimbursement Act in Poland: Desired and undesired effects of the changes in reimbursement policy. *Health Policy* 120 (4), 356–361. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26994865. doi:10.1016/j.healthpol.2016.02.010
- Kolas, K., and Wasiak, R. (2012). Health technology assessment in Poland and Scotland: Comparison of process and decisions. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 28 (1), 70–76. doi:10.1017/S0266462311000699
- Lloyd, A., Wild, D., Gallop, K., and Cowell, W. (2009). Reimbursement agency requirements for health related quality-of-life data: A case study. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* 9 (6), 527–537. doi:10.1586/erp.09.62
- Marshall, D. A., Douglas, P. R., Drummond, M. F., Torrance, G. W., Macleod, S., Manti, O., et al. (2008). Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoconomics* 26 (6), 477–495. PMID: 18489199. doi:10.2165/00019053-200826060-00003
- McCullagh, L., and Barry, M. (2016). The pharmacoeconomic evaluation process in Ireland. *Pharmacoconomics* 34 (12), 1267–1276. PMID: 27473640. doi:10.1007/s40273-016-0437-5
- Mihajlović, J., Dolk, C., Tolley, K., Simoens, S., and Postma, M. J. (2015). Reimbursement of targeted cancer therapies within 3 different European health care systems. *Clin. Ther.* 37 (2), 474–480. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25638534. doi:10.1016/j.clinthera.2014.12.005
- National Health Care Institute, (2022). National health care Institute. Available at: <https://english.zorginstituutnederland.nl/>.
- Nigel, S. B. R. (2018). *Regulatory, reimbursement and pricing barriers to accessing rare disorder drugs in Canada*. Available at: <https://www.fraserinstitute.org/sites/default/files/barriers-to-accessing-drugs-for-rare-disorders-in-canada.pdf> (Pre-release Chapter. Fraser Institute 2018).
- Novaes, H. M., and Soárez, P. C. (2016). Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. *Cad. Saude Publica* 32Suppl 2, e00022315. 32Suppl 2 (Suppl 2): e00022315. English, Portuguese. doi:10.1590/0102-311X00022315
- Oortwijn, W. J., Vondeling, H., van Barneveld, T., van Vugt, C., and Bouter, L. M. (2002). Priority setting for health technology assessment in The Netherlands: Principles and practice. *Health Policy* 62 (3), 227–242. PMID: 12385849. doi:10.1016/S0168-8510(02)00037-4
- Pauwels, K., Huys, I., Casteels, M., De Nys, K., and Simoens, S. (2014). Market access of cancer drugs in European countries: Improving resource allocation. *Target Oncol.* 9 (2), 95–110. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24243526. doi:10.1007/s11523-013-0301-x
- Pharmac, (2017). *Guidelines for funding applications*. Access: <https://pharmac.govt.nz/assets/supplier-guidelines.pdf> (Amended).
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, (2023). Pharmaceutical benefits advisory committee. Available at: <https://www.health.gov.au/>.
- Ragupathy, R., Tordoff, J., Norris, P., and Reith, D. (2012). Key informants' perceptions of how pharmac operates in New Zealand. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 28 (4), 367–373. doi:10.1017/S0266462312000566
- Ragupathy, R., Kilpatrick, K., and Babar, Z. U. D. (2015). "Pharmaceutical pricing in New Zealand," in *Pharmaceutical prices in the 21st century*. Editor Z. U. D. Babar (Cham: Adis). doi:10.1007/978-3-319-12169-7_11
- Report, E. Y. (2020). The Norwegian processes for implementation of medicinal products and the associated tenders. Available at: <https://documents.in/document/the-norwegian-processes-for-implementation-of-medicinal-ey-believes-that-value-based.html>.
- Ringborg, U., Bergqvist, D., Brorsson, B., Cavallin-Ståhl, E., Ceberg, J., Einhorn, N., et al. (2003). The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001-summary and conclusions. *Acta Oncol.* 42 (5-6), 357–365. doi:10.1080/02841860310010826
- Rowen, D., Azzabi Zouraq, I., Chevrou-Severac, H., and van Hout, B. (2017). International regulations and recommendations for utility data for health technology assessment. *Pharmacoconomics* 35, 11–19. Suppl 1. doi:10.1007/s40273-017-0544-y
- Salek, S., Lussier Hoskyn, S., Johns, J. R., Allen, N., and Sehgal, C. (2019). Factors influencing delays in patient access to new medicines in Canada: A retrospective study of reimbursement processes in public drug plans. *Front. Pharmacol.* 10, 196. doi:10.3389/fphar.2019.00196
- Schaefer, R., Hernandez, D., Selberg, L., and Schlander, M. (2021). Health technology assessment (HTA) in England, France and Germany: What do matched drug pairs tell us about recommendations by national HTA agencies? *J. Comp. Eff. Res.* 10 (16), 1187–1195. doi:10.2217/ce-2021-0047
- Schulz, S., Passon, A. M., Perleth, M., Kulig, M., Paschke, N., and Matthias, K. (2020). The evaluation of orphan drugs by the German joint federal committee-an eight-year review. *Dtsch. Arztebl Int.* 117 (50), 868–869. PMID: 33612156; PMCID: PMC8025936. doi:10.3238/arztebl.2020.0868
- Schurer, M., Matthijsse, S. M., Vossen, C. Y., van Keep, M., Horscroft, J., Chapman, A. M., et al. (2022). Varying willingness to pay based on severity of illness: Impact on health technology assessment outcomes of inpatient and outpatient drug therapies in The Netherlands. *Value Health* 25 (1), 91–103. Epub 2021 Dec 1. PMID: 35031104. doi:10.1016/j.jval.2021.08.003
- Schwarzer, R., and Siebert, U. (2009). Methods, procedures, and contextual characteristics of health technology assessment and health policy decision making: Comparison of health technology assessment agencies in Germany, United Kingdom, France, and Sweden. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 25 (3), 305–314. doi:10.1017/S0266462309990092
- Scottish Medicines Consortium, (2023). Advising on new medicines for Scotland. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- Sharaf, A. (2014). Pharmaceutical market access in Denmark, Sweden, and The Netherlands: An overview. Available at: https://books.secdstm.com/index.php/seed/catalog/view/Pharmaceutical_MA_developed/PDF/747.ch8.
- Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: The need for more transparency. *Orphanet J. Rare Dis.* 6, 42. PMID: 21682893; PMCID: PMC3132155. doi:10.1186/1750-1172-6-42

- Stawowczyk, E., Malinowski, K. P., Kawalec, P., Bobiński, R., Siwiec, J., Panteli, D., et al. (2019). Reimbursement status and recommendations related to orphan drugs in European countries. *Front. Pharmacol.* 10, 1279. PMID: 31827433; PMCID: PMC6890830. doi:10.3389/fphar.2019.01279
- Streat, S., and Munn, S. (2012). Health economics and health technology assessment: Perspectives from Australia and New Zealand. *Crit. Care Clin.* 28 (1), 125–133. PMID: 22123104. doi:10.1016/j.ccc.2011.10.008
- Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment Of Social Services, (2007). Evidence for better health care and social services. Available at: <https://www.sbu.se/en/>.
- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (2022). The Canadian agency for drugs and technologies in health. Available at: <https://www.cadth.ca/>.
- The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, (2023). *The dental and pharmaceutical benefits agency*. Available at: <https://www.tlv.se/in-english.html>.
- The Federal Joint Committee, (2023). The federal joint committee. Available at: <https://www.g-ba.de/english/>.
- The Pharmaceutical Management Agency, (2023). The pharmaceutical management agency. Available at: <https://pharmac.govt.nz/>.
- Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004r, (2004). *o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych*. tj. Dz. U. 2004 Nr 210 poz. 2135 ze zm.
- Varnava, A., Bracchi, R., Samuels, K., Hughes, D. A., and Routledge, P. A. (2018). New medicines in Wales: The all Wales medicines strategy group (AWMSG) appraisal process and outcomes. *Pharmacoeconomics* 36 (5), 613–624. PMID: 29520603; PMCID: PMC5906524. doi:10.1007/s40273-018-0632-7
- Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A., Wirtz, V. J., de Joncheere, K., Schneider, P., et al. (2017). How can pricing and reimbursement Policies improve affordable access to medicines? Lessons learned from European countries. *Appl. Health Econ. Health Policy* 15 (3), 307–321. doi:10.1007/s40258-016-0300-z
- Vreman, R. A., Mantel-Teeuwisse, A., Hövels, M., Leufkens, H., and Goettsch, W. (2020). Differences in health technology assessment recommendations among European jurisdictions: The role of practice variations. *VALUE HEALTH* 23 (1), 10–16. doi:10.1016/j.jval.2019.07.017
- Wang, T., McAuslane, N., Liberti, L., Gardarsdottir, H., Goettsch, W., and Leufkens, H. (2020). Companies' health technology assessment strategies and practices in Australia, Canada, England, France, Germany, Italy and Spain: An Industry metrics study. *Front. Pharmacol.* 11, 594549. doi:10.3389/fphar.2020.594549
- Weise, N. (2018). *PPRI pharma profile*. Norway: PPRI.
- World Health Organization, . *Regional office for europe*. 2018 Geneva, Switzerland; World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342220>.
- Wüller, H., Sowada, C., and Bochenek, T. (2015). Comparison between processes of HTA, pharmaceutical pricing and reimbursement, and their transparency in Germany and Poland. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia. Zdr. Publiczne I Zarządzanie* 13 (1), 102–108. doi:10.4467/20842627OZ.15.010.4123
- Xie, F., Bowen, J. M., Sutherland, S. C., Burke, N., Blackhouse, G., Tarride, J. E., et al. (2011). Using health technology assessment to support evidence-based decision-making in Canada: An academic perspective. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* 11 (5), 513–521. doi:10.1586/erp.11.60
- Zamora, B., Maignen, F., O'Neill, P., Mestre-Ferrandiz, J., and Garau, M. (2019). Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J. Rare Dis.* 14 (1), 95. PMID: 31053154; PMCID: PMC6499954. doi:10.1186/s13023-019-1078-5
- Zysk, R., and Niewada, M. (2013). Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego — Specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii. *w Prakt. Klin.* 9 (2), 41–52. tom.



AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies

Aneta Mela¹ · Dorota Lis⁵ · Elżbieta Rdzanek¹ · Janusz Jaroszyński² · Marzena Furtak-Niczyporuk³ · Bartłomiej Drop⁶ · Tomasz Blicharski⁴ · Maciej Niewada¹

Received: 2 February 2023 / Accepted: 24 November 2023
© The Author(s) 2024, corrected publication 2024

Abstract

Our objective was to compare AOTMiT (Polish: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) recommendations to other HTA (Health Technology Assessment) agencies for newly registered drugs and new registration indications issued by the European Medicines Agency between 2014 and 2019. The study aims to assess the consistency and justifications of AOTMiT recommendations compared to that of other HTA agencies in 11 countries. A total of 2496 reimbursement recommendations published by 12 HTA agencies for 464 medicinal products and 525 indications were analyzed. Our analysis confirmed that the Polish AOTMiT agency seems to bear the closest resemblance to the corresponding HTA agencies from Canada (CADTH) and New Zealand (PHARMAC), when it comes to the outcome of HTA recommendations (positive or negative). Poland had a general scheme for justifying recommendations, similar to that of Ireland—four aspects (i.e., clinical efficacy, safety profile, cost-effectiveness, and impact on the payer's budget) are important for Poland when formulating the final decision. Compared to other countries, Poland shows a noticeably different pattern of justifying reimbursement recommendations, as revealed primarily in terms of budget impact and somewhat less so for cost-effectiveness rationales.

Keywords Reimbursement recommendations · AHTAPol · HTA agencies · AOTMiT

Introduction

In the course of the debate on potentially harmonizing and centralizing HTA (Health technology assessment) to avoid duplication of assessment, the substantial research on HTA transferability in Europe indicates that it may be possible to strive for a unified evaluation of clinical efficacy at this stage. In contrast, economic assessments should remain within the competence of the national agencies. Since 2004, many organizations dealing with HTA in Europe have been interconnected through a network of European organizations working in the field of HTA (EUnetHTA). Key activities undertaken by EUnetHTA for the HTA network include the development of principles for European technology assessment in clinical performance. These actions are designed to reduce the burden at the national level and to make it easier for HTA bodies in the member states to conduct additional analyses and make decisions specific to a given healthcare system [1].

Bearing in mind the different management models of HTA agencies, the differing nature of the issued recommendations or stances (positive, negative, conditional), placing a drug

✉ Aneta Mela
aneta.mela@gmail.com

¹ Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Centre for Preclinical Research and Technology (CePT), Medical University of Warsaw, Banacha 1B, 02-097 Warsaw, Poland

² Department of Administrative Procedure, Faculty of Law and Administration, Maria Curie-Skłodowska University of Lublin, Marii Curie-Skłodowskiej 5, 20-031 Lublin, Poland

³ Department of Public Health, Medical University of Lublin, Chodźki 1, 20-093 Lublin, Poland

⁴ Department of Orthopaedics and Rehabilitation, Medical University of Lublin, K. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, Poland

⁵ HealthQuest Sp z o.o. Sp. K, 01-625 Warsaw, Poland

⁶ Department of Information Technology and Medical Statistics, Faculty of Health Sciences, Medical University of Lublin, 20-093 Lublin, Poland

on either the (positive) reimbursement list or the (negative) list of products that are not reimbursed, with the consequently unequal global access to innovative pharmacotherapy implies, the following research questions can be posed: Are the differences in the recommendations issued by HTA agencies for the same drugs used for the same indications significant or rather negligible? What are the reasons for the differences in recommendations issued by HTA agencies in particular therapeutic areas—are they determined by different interpretations and evaluations of clinical data or economic reasons? Answers to these questions should indeed be sought by carrying out a comprehensive substantive analysis of the recommendations of HTA agencies across Europe and the world regarding individual therapeutic areas. Following the example of other developed countries, Poland introduced the health technology assessment (HTA) system in 2005 to the drug reimbursement process by establishing the Agency for Health Technology Assessment [2]. In 2009, the Agency for Health Technology Assessment (Polish: *Agencja Oceny Technologii Medycznych*) received statutory authorization and subsequently changed its name to the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) (Polish: *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*). AOTMiT is an independent organizational unit that collects data, performs analyses, and issues independent recommendations on the legitimacy of public funding of medicines, medical devices, foodstuffs for special nutritional purposes, as well as healthcare services [3]. The collected analytical data and recommendations of AOTMiT support the Minister of Health in making reimbursement decisions [4]. According to the guidelines of the president of the Agency, any drug manufacturer, in addition to analyzing the decision problem, must present four types of analyses: a clinical efficacy analysis, an economic analysis, a health system impact analysis and a rationalization analysis. The first of these analyses answers the question regarding what additional clinical benefits concerning the currently used standard in a given indication will the introduction of a new therapy bring. The second analysis assesses cost-effectiveness—it provides an answer to the question regarding the profitability of treatment. The Polish legislator precisely specifies the situation in which the reimbursement of a new therapy is cost-effective compared to the alternative form of treatment. This happens when the cost-effectiveness ratio does not exceed the willingness to pay threshold set at the level of three times the GDP per capita. The third of the analyses concerns assessing the impact of introducing a new medical technology on the payer's budget. It makes it possible to determine what additional expenses the payer will have to incur as a consequence of introducing a new therapy into clinical practice. The last one, a rationalization analysis that is specific only to Poland, should be developed if the budget impact analysis indicates extra spending by the public payer and aims to identify reallocation of

the current budget to accommodate additional anticipated costs [5].

The main goal of this work is a systematic quantitative analysis of AOTMiT recommendations compared to other HTA agencies in particular therapeutic areas, taking into account the division into newly registered drugs and new registration indications issued by the European Medicines Agency (EMA) between 2014 and 2019. The study aims to assess the consistency and justifications of AOTMiT recommendations compared to other HTA agencies.

Materials and methods

A structured database was designed to extract the data from the reimbursement recommendations published by individual HTA agencies for medicinal products (new molecules or indications) registered by the EMA from 2014 to 2019.

We included HTA agencies which were explicitly quoted in recommendations issued by AOTMiT does not publish a formal list of reference agencies, thus we decided to identify them based on practice and published recommendations. The following were covered: the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England; the Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland; the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales; the National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland; Haute Autorité de Santé (HAS) in France; the National Health Care Institute (NHCI) in the Netherlands; the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) (G-BA) in Germany; the Norwegian Medicines Agency (NoMA) and Norwegian Institute of Public Health (FHI) in Norway; the Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) in Canada; the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australia; the Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand.

The search for reimbursement recommendations on the websites of agencies was carried out from 2018 to 2021 by two HTA specialists. Since the reimbursement recommendations in many countries are published with a considerable delay after the registration date, indications authorized by the EMA between 2014 and 2019 were deliberately selected to increase the likelihood of these recommendations being available. Consequently, to capture all the relevant recommendations, the related websites were searched and the database updated several times. The last update was carried out from October 2021 to January 2022.

The database was designed after a pilot analysis of the selected recommendations for all of the countries covered. Finally, the following data were collected: therapeutic area indication, orphan designation, recommendation date, recommendation type, comparator and intervention attributes, e.g., clinical efficacy, safety profile, cost-effectiveness, and

impact on the payer's budget. The attributes were coded and interpreted as shown in Table 6 in the Appendix. It should be stressed that we report separately as to whether the specific information was available and how it was interpreted and used to support the final recommendation. Consequently, to assess the consistency of HTA agencies' reimbursement recommendations, we adopted two main analyses:

- 1) A quotation analysis—whether the HTA agency refers to a given aspect (i.e., clinical benefit, safety profile, cost-effectiveness, budgetary impact) in its recommendation.
- 2) Appraisal analysis—whether an individual aspect was explicitly judged by the HTA agency to be favorable or not, and how it impacted its recommendation.

The adopted approach resulted from the way we interpreted the recommendations. The presence or absence of particular information in the recommendation was easy to extract and report. On the other hand, unambiguous interpretation of whether particular data were perceived as favorable/attractive or not, and explicitly used to justify the recommendation, was not always feasible. Consequently, the appraisal analysis was based on a smaller data set, which solely consists of distinct and clear recommendations, not only reporting data but interpreting it and explicitly using it to justify the final decision. Inadequate data resulted in the cross-countries and therapeutic areas analyses being limited to a quotation analysis.

Additionally, HTA agencies were compared among themselves (each country with every other country for the same indications for the compared pairs) regarding the type of reimbursement recommendation issued. Furthermore, the Polish HTA agency was compared with other agencies in terms of justifying recommendations, i.e., referring to specific assessment aspects and covering clinical efficacy, safety profile, cost-effectiveness, and budget impact assessment.

Due to skewed distributions, prevalence and bias adjusted kappa (PABAK [6, 7]) was used instead of Cohen's kappa for conformity assessment between pairs of countries regarding their reimbursement recommendations, as well as the reference and value of the aspects for clinical benefit, safety, cost-effectiveness, and budget impact.

Descriptive statistics were provided; odds ratios were calculated along with estimates of 95% confidence intervals using the Wald method. Regarding quotation analyses, the odds ratio was derived by dividing the odds of a positive recommendation, among cases characterized by a specific aspect, by the odds of a positive recommendation among those without said aspect. An analogous approach was used in the appraisal analysis—comparing the odds of a positive recommendation, among those who appreciated an individual aspect, to the odds of a positive recommendation among those who underestimated it.

Analyses were conducted individually for each of the four aspects. In cases involving incomplete information

(i.e., when at least one subgroup had no observations), the sole aim was to obtain odds ratio estimates. To achieve this, the observation count within each of the four aspects was augmented by one.

The analyses were performed with R 4.1.3 in the RStudio integrated development environment (build 443).

Results

A total of 2496 reimbursement recommendations published by 12 HTA agencies for 464 medicinal products and 525 indications were analyzed (Table 1, Figs. 1, 2 in the Appendix).

All of the countries, except Wales and Ireland, published more positive reimbursement recommendations than negative ones. For Poland, Germany, and Australia, the positive recommendations rate was only marginally higher than the negative one (Appendix, Table 7). The therapeutic areas in which agencies much more frequently published positive recommendations included diabetology, cardiology, pulmonology, neurology, ophthalmology, psychiatry, dermatology, gynecology, infectious diseases, and immunology. For oncology, rare diseases, gastroenterology, urology, and nephrology, positive recommendations were made slightly less frequently (Appendix, Table 8)). It should be noted, however, that all the analyzed countries, except for Australia, Ireland and Wales issued positive reimbursement recommendations for oncological medicinal products and drugs used in rare diseases more frequently (Appendix, Table 9).

Conformity assessment of reimbursement recommendations issued by different agencies

A moderate agreement for the type of reimbursement recommendations made in the same indications for the compared pairs of HTA agencies was observed. The agencies in Scotland and Canada (showing alignment with 9 agencies) were the most aligned with other agencies, followed by France and the Netherlands (aligned with 7 agencies). To a lesser

Table 1 Number of drugs and indications authorized between 2014 and 2019 and covered in the analysis

Year	Number of entities	Number of indications	Number of recommendations
2014	73	82	544
2015	94	99	493
2016	85	105	377
2017	97	101	418
2018	106	124	581
2019	9	14	83
Total	464	525	2496

extent, alignment was also observed for England, Australia (with 6 agencies), Poland, and New Zealand (with 5 agencies). However, countries such as Norway, Germany, and Wales had differing assessments of the same drugs, showing alignment with individual countries only. The agency in Ireland exhibited the highest level of divergence—no alignment was observed with any of the analyzed agencies (Table 2). Table 2 presents PABAK coefficients, indicating the degrees of agreement between pairs of countries. Each cell illustrates the agreement estimate between the country in the corresponding row and the country in the corresponding column.

Conformity assessment between AOTMIT and other HTA agencies—findings from quotation and appraisal analyses

Among the comparable pairs, focusing on the same indications, when assessing clinical data for reimbursement recommendations, Poland demonstrated concurrence with half of the examined nations. These aligned countries encompass England, Scotland, Ireland, France, Germany, and Canada (Table 3).

Clinical efficacy rationales were cited significantly more often in positive and less often in negative recommendations

Table 2 Analysis of the consistency of HTA agencies in terms of the type of reimbursement recommendations—comparison of each country with every other country within common indications for the compared pairs

	PL AOTMIT	UK NICE	GB-SCT SMC	GB-WLS AWMSG	IE NCPE	FR HAS	NL NHCI	DE G-BA	NO NoMA, FHI	AU PBS	NZ PHARMAC
PL AOTMIT	.										
GB-EN NICE	0.12 [-0.07, 0.31] (n = 112)	.									
GB-SCT SMC	0.26* [0.09, 0.42] (n = 141)	0.74* [0.62, 0.83] (n = 161)	.								
GB-WLS AWMSG	0.2 [-0.11, 0.49] (n = 45)	-0.13 [-0.49, 0.25] (n = 30)	0.38* [0.17, 0.57] (n = 91)	.							
IE NCPE	0.2 [-0.03, 0.41] (n = 82)	-0.28* [-0.46, -0.09] (n = 106)	-0.1 [-0.29, 0.1] (n = 109)	0.39 [-0.06, 0.74] (n = 23)	.						
FR HAS	0.2* [0.01, 0.38] (n = 120)	0.55* [0.39, 0.69] (n = 129)	0.48* [0.34, 0.6] (n = 185)	0.08 [-0.16, 0.31] (n = 76)	-0.26* [-0.46, -0.03] (n = 86)	.					
NL NHCI	0.4* [0.1, 0.65] (n = 47)	0.46* [0.12, 0.72] (n = 37)	0.48* [0.25, 0.67] (n = 73)	0.12 [-0.21, 0.43] (n = 41)	0.23 [-0.16, 0.56] (n = 31)	0.49* [0.25, 0.69] (n = 67)	.				
DE G-BA	0.07 [-0.14, 0.28] (n = 97)	0.23* [0.03, 0.41] (n = 111)	0.16 [0, 0.32] (n = 153)	-0.25 [-0.5, 0.04] (n = 53)	-0.09 [-0.33, 0.16] (n = 70)	0.21* [0.03, 0.37] (n = 136)	-0.25 [-0.52, 0.04] (n = 51)	.			
NO NoMA, FHI	0.14 [-0.42, 0.65] (n = 14)	Not enough data	0.59* [0.21, 0.84] (n = 29)	0.2 [-0.35, 0.67] (n = 15)	Not enough data	0.36 [-0.07, 0.7] (n = 25)	0.76* [0.27, 0.97] (n = 17)	-0.16 [-0.59, 0.33] (n = 19)	.		
AU PBS	0.22 [-0.05, 0.47] (n = 59)	0.3* [0.02, 0.54] (n = 57)	0.41* [0.17, 0.61] (n = 74)	0.46* [0.04, 0.77] (n = 26)	0.03 [-0.31, 0.36] (n = 37)	0.51* [0.28, 0.69] (n = 73)	0.58* [0.16, 0.86] (n = 24)	-0.2 [-0.45, 0.07] (n = 60)	Not enough data	.	
NZ PHARMAC	0.48* [0.07, 0.78] (n = 27)	0.75* [0.35, 0.95] (n = 24)	0.6* [0.19, 0.86] (n = 25)	Not enough data	-0.05 [-0.51, 0.42] (n = 19)	0.58* [0.16, 0.86] (n = 24)	0.45 [-0.22, 0.88] (n = 11)	0.24 [-0.23, 0.64] (n = 21)	Not enough data	0.33 [-0.3, 0.8] (n = 12)	.
CA CADTH	0.42* [0.23, 0.59] (n = 104)	0.61* [0.43, 0.75] (n = 107)	0.61* [0.46, 0.74] (n = 139)	0.33* [0.04, 0.58] (n = 51)	-0.34* [-0.55, -0.1] (n = 73)	0.71* [0.56, 0.82] (n = 123)	0.59* [0.29, 0.8] (n = 44)	0.25* [0.05, 0.44] (n = 102)	0.33 [-0.23, 0.76] (n = 15)	0.33* [0.07, 0.57] (n = 60)	0.62* [0.16, 0.89] (n = 21)

not enough data – less than 10 observations; * - statistically significant result

PABAK	Strength of agreement	PABAK	Strength of disagreement
<0.20	Poor	<-0.20	Poor
0.21-0.40	Fair	-0.21- (-0.40)	Fair
0.41-0.60	Moderate	- 0.41- (-0.60)	Moderate
0.61-0.80	Good	- 0.61- (- 0.80)	Good
0.81-1.00	Very good	- 0.81- (- 1.00)	Very good

Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMIT) in Poland, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales, National Centre Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland, Haute Autorité de Santé (HAS) in France, National Health Care Institute (NHCI) in the Netherlands, The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) (G-BA) in Germany, The Norwegian Medicines Agency (NoMA) and Norwegian Institute of Public Health (FHI) in Norway, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) in Canada, Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australia, The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand

in Scotland and Wales (Table 4). Clinical benefits were used as justification for recommendations primarily in Germany, and to a lesser extent in France and Poland (Table 5). On the contrary, in Norway and Australia, favorable recommendations were probable, despite uncertainties surrounding clinical benefits. Conversely, unfavorable recommendations were issued even when clinical benefits were acknowledged, implying the influence of other criteria in the decision-making process (Table 5, Figs. 3 and 4 in the Appendix).

In terms of analyzing AOTMIT alignment with other countries regarding referencing and assessing the safety profile, it was not possible to draw appropriate conclusions due to insufficient data in this aspect (Table 3). The safety profile was significantly more frequently quoted in positive recommendations than negative ones in Wales alone (Table 4). Safety was used significantly more to consistently justify positive and negative recommendations by the agencies in Poland, England, Canada, and to a slightly lesser extent by Australia (Table 5, Figs. 3 and 4 in the Appendix).

Regarding cost-effectiveness, Poland was moderately aligned with England, Scotland, Ireland, Australia, and Canada. However, in terms of assessing cost-effectiveness across the five countries for which data were obtained, alignment was observed only for Ireland and Canada (Table 3).

In Ireland, the Netherlands and Australia, cost-effectiveness was mentioned more often in negative recommendations than positive ones. Both recommendations were consistently justified with this aspect (i.e., the positive recommendations referred to attractive cost-effectiveness and the negative ones to the contrary). It can be argued that cost-effectiveness in these countries seems to support negative recommendations more commonly than positive ones. The opposite was noted in Wales and Scotland: cost-effectiveness was more likely revealed and used to justify positive recommendations. In Poland and England, cost-effectiveness was likely to be pointed out regardless of recommendation outcomes and used consistently to justify both positive and negative recommendations (Tables 4, 5, Figs. 3, 4 in the Appendix).

Poland exhibits a noticeably different pattern of justifying reimbursement recommendations, which becomes evident through the analysis of the budget impact as a specific decision criterion. Regarding the assessment of budget impact, the obtained results should be interpreted with a high degree of caution due to the small sample sizes involved. Nonetheless, in two cases—concerning Ireland and the Netherlands—Poland demonstrated high alignment (Table 3).

Table 3 Analysis of consistency in the justification of recommendations—comparison of the Polish agency with other HTA agencies

Country	Clinical benefit		Safety		Cost-effectiveness		Budget impact	
	Reference	Value	Reference	Value	Reference	Value	Reference	Value
GB-EN NICE	0.91* [0.8, 0.97] (n = 112)	0.65* [0.41, 0.82] (n = 62)	0.07 [-0.12, 0.26] (n = 112)	Not enough data	0.52* [0.34, 0.67] (n = 112)	-0.06 [-0.36, 0.24] (n = 47)	-0.27* [-0.45, -0.08] (n = 112)	Not enough data
GB-SCT SMC	0.67* [0.53, 0.79] (n = 141)	0.54* [0.33, 0.72] (n = 79)	-0.01 [-0.18, 0.16] (n = 141)	No data	0.38* [0.21, 0.53] (n = 141)	0.07 [-0.47, 0.57] (n = 15)	-0.26* [-0.42, -0.09] (n = 141)	-0.2 [-0.76, 0.48] (n = 10)
GB-WLS AWMSG	-0.16 [-0.45, 0.16] (n = 45)	0.38 [-0.23, 0.82] (n = 13)	0.29 [-0.02, 0.56] (n = 45)	Not enough data	0.02 [-0.28, 0.33] (n = 45)	Not enough data	-0.07 [-0.37, 0.24] (n = 45)	-0.09 [-0.67, 0.53] (n = 11)
IE NCPE	0.24* [0.02, 0.45] (n = 82)	0.83* [0.46, 0.98] (n = 24)	0 [-0.23, 0.23] (n = 82)	Not enough data	0.54* [0.32, 0.71] (n = 82)	0.5* [0.16, 0.76] (n = 36)	0.17 [-0.06, 0.39] (n = 82)	1* [0.75, 1] (n = 28)
FR HAS	1* [0.94, 1] (n = 120)	0.43* [0.17, 0.65] (n = 60)	0.2* [0.01, 0.38] (n = 120)	Not enough data	- [^]	No data	-0.38* [-0.55, -0.2] (n = 120)	No data
NL NHCI	0.74* [0.49, 0.9] (n = 47)	0.43 [-0.04, 0.77] (n = 21)	-0.11 [-0.4, 0.2] (n = 47)	Not enough data	-0.06 [-0.36, 0.24] (n = 47)	Not enough data	0.06 [-0.24, 0.36] (n = 47)	0.86* [0.32, 1] (n = 14)
DE G-BA	1* [0.93, 1] (n = 97)	0.5* [0.19, 0.74] (n = 44)	-0.2 [-0.39, 0.01] (n = 97)	No data	- [^]	No data	-0.42* [-0.6, -0.22] (n = 97)	No data
NO NoMA, FHI	0.86* [0.32, 1] (n = 14)	0.4 [-0.3, 0.87] (n = 10)	0 [-0.54, 0.54] (n = 14)	Not enough data	0.43 [-0.16, 0.83] (n = 14)	Not enough data	0.43 [-0.16, 0.83] (n = 14)	Not enough data
AU PBS	1* [0.88, 1] (n = 59)	0 [-0.33, 0.33] (n = 38)	0.12 [-0.15, 0.38] (n = 59)	0.5 [-0.14, 0.89] (n = 12)	0.53* [0.27, 0.73] (n = 59)	-0.47 [-0.84, 0.1] (n = 15)	0.05 [-0.22, 0.31] (n = 59)	Not enough data
NZ PHARMAC	0.93* [0.62, 1] (n = 27)	0.57 [-0.02, 0.91] (n = 14)	0.19 [-0.22, 0.55] (n = 27)	Not enough data	-0.56* [-0.83, -0.15] (n = 27)	Not enough data	-0.26 [-0.61, 0.15] (n = 27)	Not enough data
CA CADTH	0.98* [0.9, 1] (n = 104)	0.62* [0.4, 0.79] (n = 69)	-0.04 [-0.24, 0.16] (n = 104)	Not enough data	0.48* [0.29, 0.64] (n = 104)	0.55* [0.24, 0.77] (n = 44)	-0.29* [-0.47, -0.09] (n = 104)	0.5 [-0.14, 0.89] (n = 12)

No data value = no data reference

*Statistically significant result

[^]Insufficient references

Table 4 Quotation analysis of four aspects by agencies

Agency	Recommendation	Clinical benefit		Safety		Cost-effectiveness			Budget impact				
		No	Yes	Odds ratio	No	Yes	Odds ratio	No	Yes	Odds ratio			
PPL	Negative	1	82	1.52 [0.09, 24.71]	50	33	1.67 [0.95, 2.92]	16	67	0.62 [0.32, 1.21]	18	65	0.47 [0.25, 0.88] ^b
	Positive	1	125		60	66		35	91		47	79	
	Negative	0	21	1.24 [0.14, 10.81] ¹	17	4	2.55 [0.82, 7.92]	0	21	0.92 [0.11, 7.71] ¹	20	1	0.74 [0.08, 6.47]
	Positive	5	163		105	63		7	161		162	6	
GB-EN	Negative	46	26	18.44 [9.41, 36.14] ^a	72	0	4.61 [0.59, 35.84] ¹	45	27	6.55 [3.67, 11.71] ^a	71	1	10.09 [1.35, 75.64] ^a
	Positive	19	198		205	12		44	173		190	27	
	Negative	71	4	82.83 [24.02, 285.68] ^a	72	3	48 [13.17, 174.96] ^a	69	6	25.16 [9.05, 69.95] ^a	71	4	95.41 [27.1, 335.87] ^a
	Positive	9	42		17	34		16	35		8	43	
AWMSG (n=126)	Negative	46	52	1.33 [0.61, 2.91]	61	37	0.76 [0.33, 1.72]	6	92	0.14 [0.05, 0.42] ^b	58	40	1.93 [0.89, 4.22]
	Positive	14	21		24	11		11	24		15	20	
	Negative	2	49	0.84 [0.19, 3.75]	16	35	1.22 [0.65, 2.3]	51	0	0.13 [0.01, 2.16] ¹	51	0	0.13 [0.01, 2.16] ¹
	Positive	18	372		106	284		390	0		390	0	
NCPE (n=133)	Negative	2	20	0.58 [0.12, 2.77]	17	5	1.35 [0.45, 4.05]	7	15	0.14 [0.05, 0.38] ^b	12	10	1.31 [0.51, 3.36]
	Positive	13	75		63	25		68	20		42	46	
	Negative	3	121	6.16 [0.68, 55.8] ¹	123	1	0.66 [0.04, 10.67]	124	0	0.66 [0.04, 10.73] ¹	124	0	0.66 [0.04, 10.73] ¹
	Positive	0	187		186	1		187	0		187	0	
HAS (n=441)	Negative	1	7	1.54 [0.15, 15.82]	3	5	0.63 [0.13, 2.92]	0	8	1.7 [0.16, 18.28] ¹	4	4	1.94 [0.43, 8.78]
	Positive	4	43		23	24		2	45		16	31	
	Negative	18	147	0.73 [0.38, 1.39]	56	109	0.85 [0.55, 1.33]	19	146	0.47 [0.26, 0.86] ^b	79	86	0.46 [0.29, 0.7] ^b
	Positive	26	155		68	113		39	142		121	60	
NHCI (n=110)	Negative	0	11	0.9 [0.1, 8.19] ¹	2	9	0.27 [0.05, 1.35]	6	5	0.31 [0.08, 1.15]	10	1	1.5 [0.17, 13.16]
	Positive	5	64		31	38		55	14		60	9	
	Negative	0	32	1.76 [0.18, 17.42] ¹	24	8	2.1 [0.89, 4.93]	17	15	9.89 [4.23, 23.09] ^a	32	0	11.25 [1.5, 84.64] ^{a1}
	Positive	2	173		103	72		18	157		131	44	

Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMIT) in Poland, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales, National Centre Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland, Haute Autorité de Santé (HAS) in France, National Health Care Institute (NHCI) in the Netherlands, The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) (G-BA) in Germany, The Norwegian Medicines Agency (NoMA) and Norwegian Institute of Public Health (FHI) in Norway, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) in Canada, Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australia, The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand

¹odds-ratio estimations included one additional observation for each cell

^astatistically significant result—positive recommendations referred to the aspect more often than negative recommendations

^bstatistically significant result—positive recommendations referred to the aspect less often compared to negative recommendations

N number of evaluated recommendations in 2014–2019 by agency per country

Table 5 Appraisal analysis of four aspects by agencies

Agency	Recommendation	Clinical benefit		Safety		Cost-effectiveness		Budget impact	
		–	+	–	+	–	+	–	+
PL	Negative	10	15	13	3	47	3	55	2
AOTMiT	Positive	22	87	12	29	23	29	48	14
GB-ENG	Negative	1	8	2	0	21	0	0	0
NICE	Positive	20	121	4	20	32	117	3	3
GB-SCT	Negative	3	18	0	0	18	0	1	0
SMC	Positive	26	162	0	6	25	32	1	26
GB-WLS	Negative	0	2	0	0	3	0	3	0
AWMSG	Positive	22	17	5	21	3	23	15	21
IE	Negative	5	30	6	11	90	0	40	0
NCPE	Positive	1	16	1	2	8	8	18	1
FR	Negative	11	3	3	0	0	0	0	0
HAS	Positive	55	175	17	25	0	0	0	0
NL	Negative	4	7	0	2	12	0	10	0
NHCI	Positive	38	27	2	18	11	9	33	12
DE	Negative	117	2	0	0	0	0	0	0
G-BA	Positive	0	75	1	0	0	0	0	0
NO	Negative	1	6	0	1	6	0	4	0
NoMA, FHI	Positive	29	9	0	18	17	17	11	18
AU	Negative	25	44	41	37	120	0	70	1
PBS	Positive	101	45	13	84	22	73	16	27
NZ	Negative	2	3	1	2	3	0	1	0
PHARMAC	Positive	5	49	2	17	4	0	1	8
CA	Negative	2	1	4	0	15	0	0	0
CADTH	Positive	27	131	7	31	121	25	30	11

Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) in Poland, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales, National Centre Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland, Haute Autorité de Santé (HAS) in France, National Health Care Institute (NHCI) in the Netherlands, The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) (G-BA) in Germany, The Norwegian Medicines Agency (NoMA) and Norwegian Institute of Public Health (FHI) in Norway, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) in Canada, Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australia, The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand

¹Odds ratio estimations included one additional observation for each cell

^aStatistically significant result—positive recommendations were more likely to show within the aspect benefit than negative recommendations

^bStatistically significant result—positive recommendations were less likely to show a benefit within the aspect compared to negative recommendations

Analogous to cost-effectiveness, the budget impact was used more to explain negative recommendations in Poland and Australia and (once again) the positive ones in Scotland. In Wales and Canada, the budget impact was more likely to be quoted in positive recommendations, but not used to justify the final recommendations (Tables 4, 5, Figs. 3, 4 in the Appendix).

Quotation analysis by therapeutic areas

Out of the considered criteria, clinical efficacy was quoted most often in positive than negative recommendations across different therapeutic areas (especially for drugs used in gynecology, gastroenterology, urology and pain medicine). Safety was only quoted in a few areas, mainly pain medicine. Economic aspects, both cost-effectiveness and affordability, were likewise reported more often for positive than negative recommendations in diabetology and infectious diseases. In contrast, for oncology and blood disorders, economic criteria were more commonly invoked for negative recommendations than positive ones. Additionally, drugs for neurology and particularly nephrology, were questioned in the context of their budget impact. Economic criteria, as compared to clinical ones, were cited more often in negative recommendations, especially for therapeutic areas with many new highly priced innovative drugs or for potential use by a large number of patients, and thus resulting in prohibitive budgetary expenditure (Appendix, Table 10), Fig. 5 in the Appendix).

Discussion

The present paper addresses the similarities, differences and justifications of reimbursement recommendations published by 12 HTA agencies for new molecules and indications authorized in 2014–2019, with a total of about 2,500 reimbursement recommendations across various therapeutic areas issued by agencies in Poland, England, Scotland, Wales, Ireland, France, Germany, the Netherlands, Norway, Canada, Australia, and New Zealand.

Similar topics have also been covered in other publications, all of which have been concerned with both a smaller number of countries and recommendations included in the comparison, as well as a narrower or different range of aspects analyzed.

Currently, according to the HTA guidelines, the common elements of HTA assessment in each country include unmet medical needs, degree of innovation, clinical efficacy, and safety profile although the last two are the key ones. Cost-effectiveness and impact on the payer's budget are also important for most agencies—only the French and German agencies do not formally consider these criteria [8–12].

In this study, we observed that while individual countries often refer to clinical efficacy, safety profile, cost-effectiveness, and budget impact, these references do not consistently lead to the precise assignment of a particular value, and subsequently they do not always dictate the type of reimbursement recommendation ultimately provided.

As indicated in the publication by Niewada et al. [13], who analyzed recommendations published before October 7, 2011, the process of making reimbursement recommendations by the AOTMiT is multi-criteria, and its outcomes are not easily predictable. The study demonstrated that clinical efficacy and safety significantly influenced the final recommendations. In contrast, the cost-effectiveness of the evaluated therapy and its impact on the payer's budget were less frequently utilized to justify the ultimate decisions taken. However, the present study reveals that economic aspects, namely cost-effectiveness and budget impact assessment, are gaining increasing importance for the Polish HTA agency. Consequently, similar to clinical efficacy, they substantially contribute to the final recommendation.

Non-specific results were reported for agencies in Canada, Norway, and New Zealand. The statistically significant positive recommendations from the Canadian Agency were primarily influenced by the safety profile. The Norwegian agency, on the other hand, published negative recommendations despite a favorable assessment of clinical efficacy, suggesting that they were guided more by economic criteria, albeit rather inconsistently (as showed by statistically insignificant OR). Likewise, for New Zealand, where statistical significance was not achieved for all aspects, the agency nevertheless referred to clinical efficacy most often in its rationale in almost all recommendations. The latter two countries' findings may result from the small number of observations (reimbursement recommendations that were published in the time horizon analyzed), which affects interpretation (Appendix, Tables 11, 12).

Agreement in valuing clinical efficacy is evident between HTA agencies in France and Germany. Similar concordance was observed by Schaefer et al., who evaluated recommendations for 102 drugs, published by three HTA agencies, i.e., NICE (England), G-BA (Germany), and HAS (France). Higher concordance was confirmed for G-BA/HAS (67% concordance in total, 72% concordance for oncology drugs, and 59% concordance for non-oncology drugs) than for G-BA/NICE and HAS/NICE (54% concordance in total, 57% concordance for oncology drugs and 50% concordance for non-oncology drugs) [14].

For the other agencies analyzed, significant discrepancies are apparent in the referencing and valuing of aspects in the justification of reimbursement recommendations. These differences are due to several reasons:

- 1) First, the criteria for selecting a drug for which an HTA is being carried out vary from agency to agency.

In Poland all newly registered drugs and new indications are evaluated. In contrast, in the UK, for example, all drugs are potentially reimbursed after marketing approval; of the drugs approved each year, only a small proportion are evaluated based on a number of selection criteria, including the likely high impact on NHS resources [15].

- 2) Second, limited evidence is available, and long-term data in particular are lacking, which is a cause of uncertainty and inconsistency.

Individual HTA agencies may respond in different ways to evidence gaps, and this varies between countries. They may focus on a particular subpopulation of patients or a narrow indication for which the evidence is more reliable and may draw on indirect comparisons and expert opinions to fulfill evidence requirements as well as by deferring a decision until additional evidence is received, by rejecting the application, by influencing the manufacturer to lower its prices, or by introducing risk-sharing agreements.

In Poland, the recommendations of the President of the AOTMiT are not binding. Indeed, decisions made by the Minister of Health could be influenced by changes that occur at later stages of the process, such as the drug prices negotiations. Nonetheless, the results of an AOTMiT assessment in Poland can have a significant impact on the course of price negotiations. However, in countries such as Wales, Ireland, the Netherlands, and Canada, where agencies perform an advisory function, positive reimbursement recommendations do not always translate into the reimbursement of a given technology in the final coverage, and their impact on the outcome of price negotiations is unclear. HTA agencies have individual discretion regarding the methodology used for the indirect comparison of treatments. Only the G-BA emphasizes a need for direct evidence and a requirement for convincing arguments to justify not having head-to-head data [11, 14, 16].

- 3) Third, divergent acknowledgments of the quality and robustness of clinical trial evidence lead to variations in HTA outcomes [12, 13].

This was confirmed by Zhou et al. who evaluated reimbursement recommendations for the same 15 medicinal products, published by agencies in England, Scotland, Canada, and Australia in 2017–2018. Poor agreement was observed between England, Scotland, and Canada ($-0.41 < \text{kappa score} < 0.192$). Canada placed more emphasis on open-label trials and cost–utility analysis, while Australia took less account of the results of economic models. Australia had a much greater preference for direct RCTs and indirect comparisons, while placebo comparisons were listed as acceptable evidence by England and Scotland [17].

Moreover, Nicod and Kanavos (2010) pointed out that there is considerable variability between countries in the HTA recommendations published between 2007 and 2009 for the same 25 drug products by the agency in England, Wales, Ireland, Scotland, France, Sweden, Australia, and Canada. Forty-six percent of the drug pairs surveyed received divergent recommendations. The level of inter-agency agreement was poor to moderate. The link between HTA recommendations made by each HTA body for therapeutic areas such as oncology, neurology, and rare disease treatment differed from the general pattern observed in the sample as a whole. It also turned out that divergent interpretations of the same evidence cause differences in HTA results [14, 15].

- 4) Fourth, a key criterion that apparently differentiates the various agencies on HTA is cost-effectiveness [18].

In Canada, Australia, and New Zealand there is no officially set value below which a drug is considered cost-effective [19]. Poland is an example of a country where the regulation defines exactly when reimbursement of a new therapy is cost-effective. In addition, the NICE (England) approach is most in favor of entering into risk-sharing agreements and negotiating prices as early as during the HTA review to reach the cost-effectiveness threshold adopted by the agency [20].

Vreman et al. analyzed recommendations published by England, France, Germany, the Netherlands, and Scotland for 27 drugs registered between 2006 and 2016. The inclusion of cost-effectiveness evaluations over the years led to a significant increase in the percentage of negative recommendations in England (from 4 to 50%), and Scotland (from 21 to 71%). In contrast, the subsequent introduction of price negotiations led to a significant reduction in the percentage of negative recommendations in England (from 50 to 14%), France (from 31 to 3%), and Germany (from 34 to 0%). No correlation was observed in the Netherlands, probably due to the sample size [21].

- 5) Fifth, an approach to evaluating recommendations for innovative oncology products and orphan drugs.

In contrast to Poland, higher cost-effectiveness thresholds for cancer and orphan drugs are accepted in certain countries, such as England, Scotland, or Canada [22]. In Germany, on the other hand, documentation of additional clinical benefits is not required for orphan drugs. This results in a higher chance of a negative reimbursement recommendation in countries that have more stringent criteria for evaluating these therapeutic areas [23].

Stawowczyk et al. assessed the status of reimbursement recommendations for orphan drugs in various countries, including Belgium, England, France, Germany, Poland,

Scotland, and Spain and found the highest percentage of negative recommendations in Poland (49%) [24].

Despite a generally consistent approach to conducting health technology assessments across countries, this study highlights the significant level of divergence in reimbursement recommendations made for medicinal products in the 12 countries analyzed. HTA methods may be influenced by different priorities across conditions, different preferences based on individual conditions and therapeutic areas, levels of evidence hierarchy, perceptions of value, tools used to address uncertainty, and the ability and willingness to implement risk-sharing agreements.

Established in 2005, the EUnetHTA initiative, the mission of which is to foster cooperation among European institutions involved in HTA assessment, will likely minimize discrepancies in methods used and clinical data interpretation as economic findings most likely remain country specific. An approach in which a single clinical assessment shared by many countries, is prepared will significantly reduce the burden on individual countries, which should have a positive impact on reducing the time to reimbursement. On the other hand, the development of analyses that can be easily adapted to local conditions will allow these analyses to be tailored to the differences found in the various reimbursement systems [1].

While many healthcare systems utilize HTA to support reimbursement decisions, its implementation is not uniform. Inconsistencies can arise due to the nature of the final decision-making process, which can either be stepwise, incremental, involving multiple stakeholders, an integrated process, or a decision made independently by the responsible body (usually the Ministry of Health, as is the case in Poland), based on recommendations or statements from other auxiliary bodies.

Undoubtedly, these various approaches can lead to differences in the time required to make decisions and in patients' access to medications. However, it should be noted that the time elapsed from registration to patient access is lengthy, not only due to delays caused by institutions involved in the reimbursement process but also as a result of reimbursement budget constraints allocated by individual countries. Additionally, it can result from the strategy adopted by pharmaceutical companies, which may not necessarily initiate the process simultaneously in every country and only sometimes immediately after marketing authorization.

Limitations

The present analysis is not without limitations. (1) The first is the inclusion of only 12 countries in the analysis, but this is the result of the approach taken, in which the subject of

the analysis was to compare the Polish HTA agency with the countries referred to by the Polish HTA agency. The agency in Sweden (SBU, TLV) was not included in the analysis. This was due to the fact that the Polish agency rarely refers to the Swedish recommendations, as well as the SBU focusing more on evaluating available scientific evidence and developing its own systematic reviews, while the TLV issues reimbursement decisions for individual medicinal products with limited access to detailed information on the rationale behind these recommendations. (2) An important limitation of the analysis is that the recommendations found within the 12 countries did not always refer to the same drug. Figure 1 indicates that data were obtained from all agencies in the study only for one indication. (3) Another limitation is the small number of recommendations found for Norway and New Zealand, which causes interpretive difficulties for the results within those countries. (4) Other interpretive difficulties arise from the fact that failure to address aspect in the rationale for recommendations does not imply that they were not important to the HTA agency in question. (5) In addition, due to the small number of observations within each therapeutic area undertaken by the agencies analyzed, it was impossible to assess in detail the convergence or divergence of countries in this regard.

Conclusions

1. The outcome of HTA recommendations (positive or negative) in Poland bears greater resemblance to that of Canada or New Zealand than to numerous other European countries.
2. Poland had the most similar general pattern of justifying recommendations to Ireland—four aspects are important for Poland when formulating the final decision.
3. However, compared to other countries, Poland shows a noticeably different pattern of justifying reimbursement recommendations as revealed mainly in terms of budget impact and less so for cost-effectiveness rationales.

Appendix

Results: overall

(Figs. 1,2 and Tables 6, 7, 8, 9).

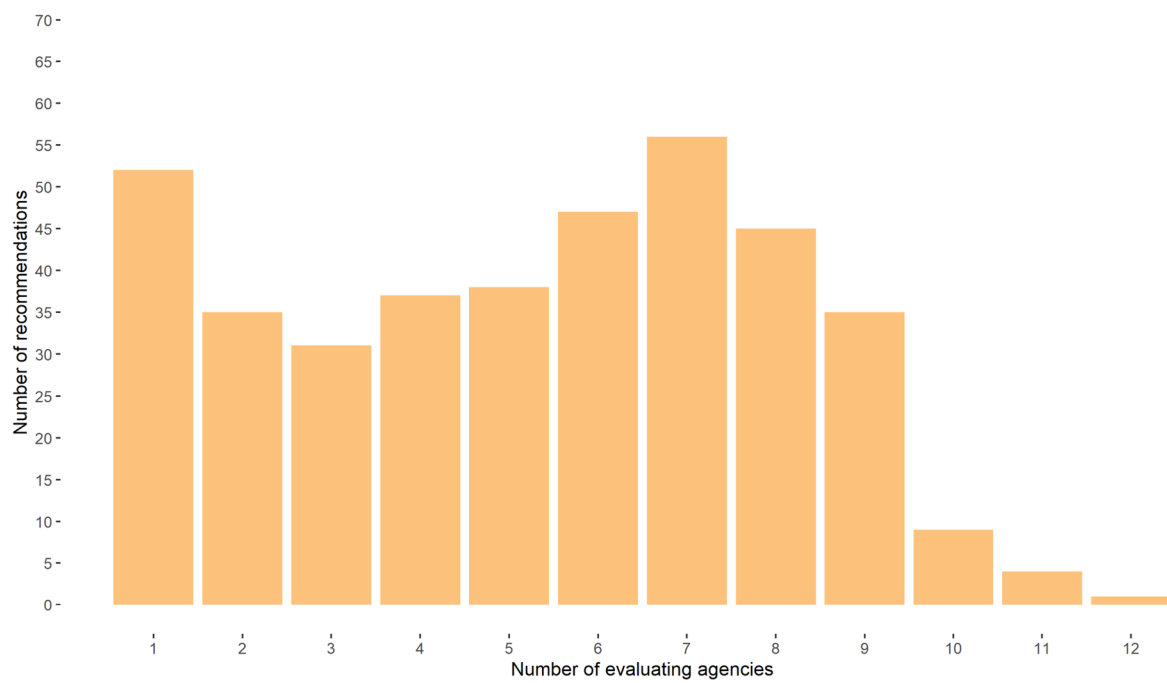


Fig. 1 Number of recommendations evaluated in 2014–2019 in relation to the number of agencies

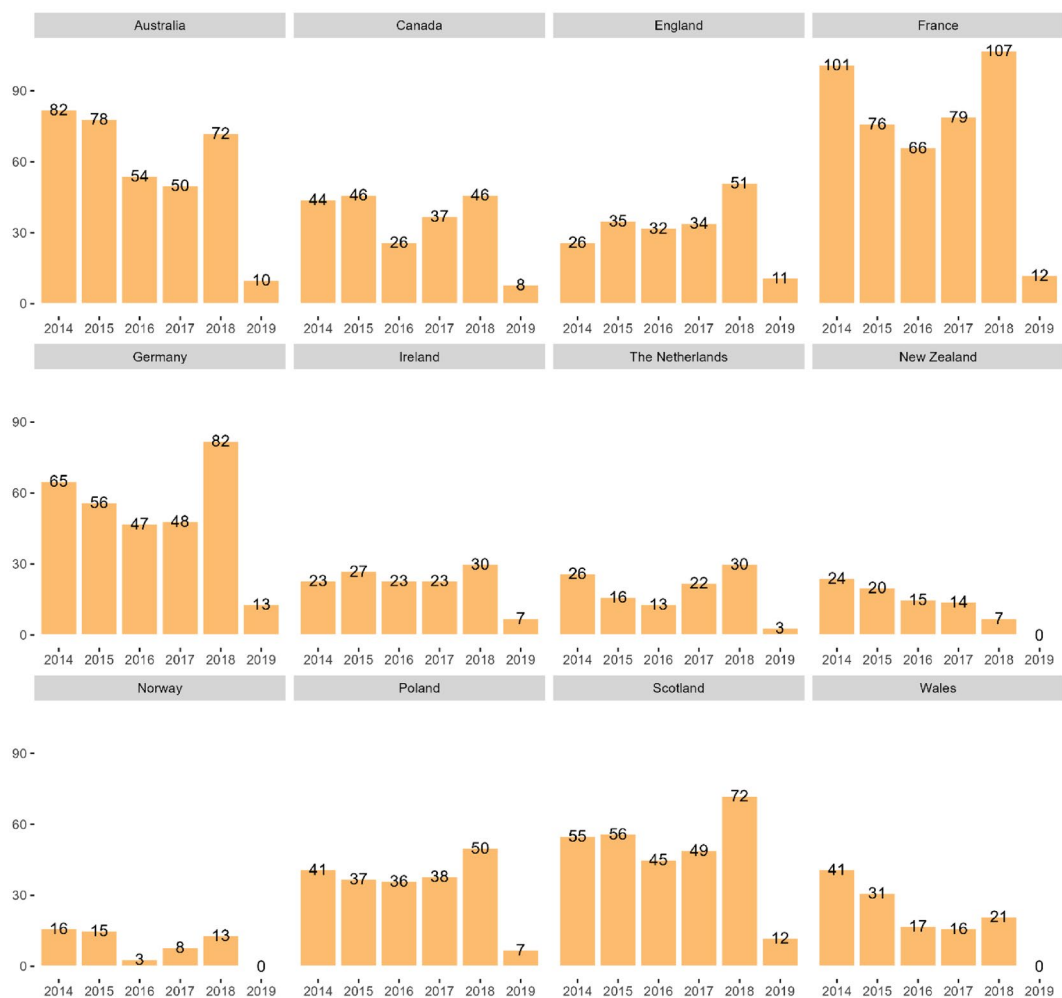


Fig. 2 Number of evaluated recommendations in 2014–2019 by agency per country

Table 6 Information collected within the database

Aspect	Coding	Favorable	Unfavorable
Recommendation type	0—negative 1—positive 9—no recommendation	—	—
Recommended indication/ population	1—on label 2—restricted label	1—on label	2—restricted label
Comparator	1—well selected — 1—poorly selected 9—no information	1—well selected	— 1—poorly selected
Clinical efficacy	1—an advantage was shown — 1—no advantage was shown 0—cannot be stated unequivocally 9—no information	1—an advantage was shown	— 1—no advantage was shown
Safety profile	1—better safety profile — 1—comparable safety profile — 2—worse safety profile 0—cannot be determined 9—no information	1—better safety profile -1—comparable safety profile	-2—worse safety profile
Cost-effectiveness	1—an advantage was shown (lower cost in CMA and cost-effectiveness in CEA, CUA) — 1—no advantage was shown (uncertainty as to the analysis parameters) — 2)—ineffective in terms of cost 2—uncertainty 0—cannot be determined 9—no information	1—an advantage was shown (lower cost in CMA and cost-effectiveness in CEA, CUA)	-1—no advantage was shown (uncertainty as to the analysis parameters) — 2)—ineffective in terms of cost 2—uncertainty
Impact on the payer's budget	1—savings — 1—an additional burden 0—neutral 2—uncertainty — 2—cannot be determined 9—no information	1—savings 0—neutral	— 1—an additional burden 2—uncertainty

Table 7 Number of evaluated positive and negative recommendations in 2014–2019 by agency per country

Agency	Positive (%)	Negative (%)	Total
Poland	126 (60.3)	83 (39.7)	209
England	168 (88.9)	21 (11.1)	189
Scotland	217 (75.1)	72 (24.9)	289
Wales	51 (40.5)	75 (59.5)	126
Ireland	35 (26.3)	98 (73.7)	133
France	390 (88.4)	51 (11.6)	441
The Netherlands	88 (80.0)	22 (20.0)	110
Germany	187 (60.1)	124 (39.9)	311
Norway	47 (85.5)	8 (14.5)	55
Australia	181 (52.3)	165 (47.7)	346
New Zealand	69 (86.2)	11 (13.8)	80
Canada	175 (84.5)	32 (15.5)	207

Table 8 Number of evaluated positive and negative recommendations in 2014–2019 by therapeutic area

Therapeutic area	Positive (%)	Negative (%)	Total
Blood and blood-forming organs' diseases	43 (66.2)	22 (33.8)	65
Cardiology	65 (73.9)	23 (26.1)	88
Dermatology	14 (77.8)	4 (22.2)	18
Diabetology	89 (71.2)	36 (28.8)	125
Diagnostics	3 (60)	2 (40)	5
Gastroenterology	20 (60.6)	13 (39.4)	33
Gynecology	9 (69.2)	4 (30.8)	13
Immunology	135 (74.2)	47 (25.8)	182
Infectious diseases	217 (80.1)	54 (19.9)	271
Musculoskeletal system diseases	9 (64.3)	5 (35.7)	14
Nephrology	11 (55)	9 (45)	20
Neurology	101 (67.8)	48 (32.2)	149
Oncology	711 (66.4)	359 (33.6)	1,070
Ophthalmology	30 (73.2)	11 (26.8)	41
Pain medicine	6 (60)	4 (40)	10
Psychiatry	30 (73.2)	11 (26.8)	41
Pulmonology	89 (80.2)	22 (19.8)	111
Rare diseases	123 (61.2)	78 (38.8)	201
Surgery	1 (100)	0 (0)	1
Urology	17 (63)	10 (37)	27
Virology	11 (100)	0 (0)	11

Table 9 Number of evaluated positive and negative recommendations in 2014–2019 by oncology and rare diseases and per country

	Australia (%)	Canada (%)	France (%)	Germany (%)	Ireland (%)	Netherlands (%)	New Zealand (%)	Norway (%)	Poland (%)	Scotland (%)	England (%)	Wales (%)
Oncology												
Negative	82 (52.9)	18 (19.8)	19 (11.9)	53 (34.9)	57 (79.2)	7 (25)	8 (17.4)	1 (50)	40 (39.6)	32 (25.6)	16 (15)	26 (81.2)
Positive	73 (47.1)	73 (80.2)	140 (88.1)	99 (65.1)	15 (20.8)	21 (75)	38 (82.6)	1 (50)	61 (60.4)	93 (74.4)	91 (85)	6 (18.8)
Rare diseases												
Negative	18 (78.3)	5 (26.3)	3 (9.1)	5 (19.2)	10 (83.3)	6 (35.3)	0	1 (16.7)	7 (50)	12 (54.5)	2 (15.4)	9 (64.3)
Positive	5 (21.7)	14 (73.7)	30 (90.9)	21 (80.8)	2 (16.7)	11 (64.7)	2 (100)	5 (83.3)	7 (50)	10 (45.5)	11 (84.6)	5 (35.7)

Results: HTA agency

(Figs. 3, 4, 5, and Table 10).

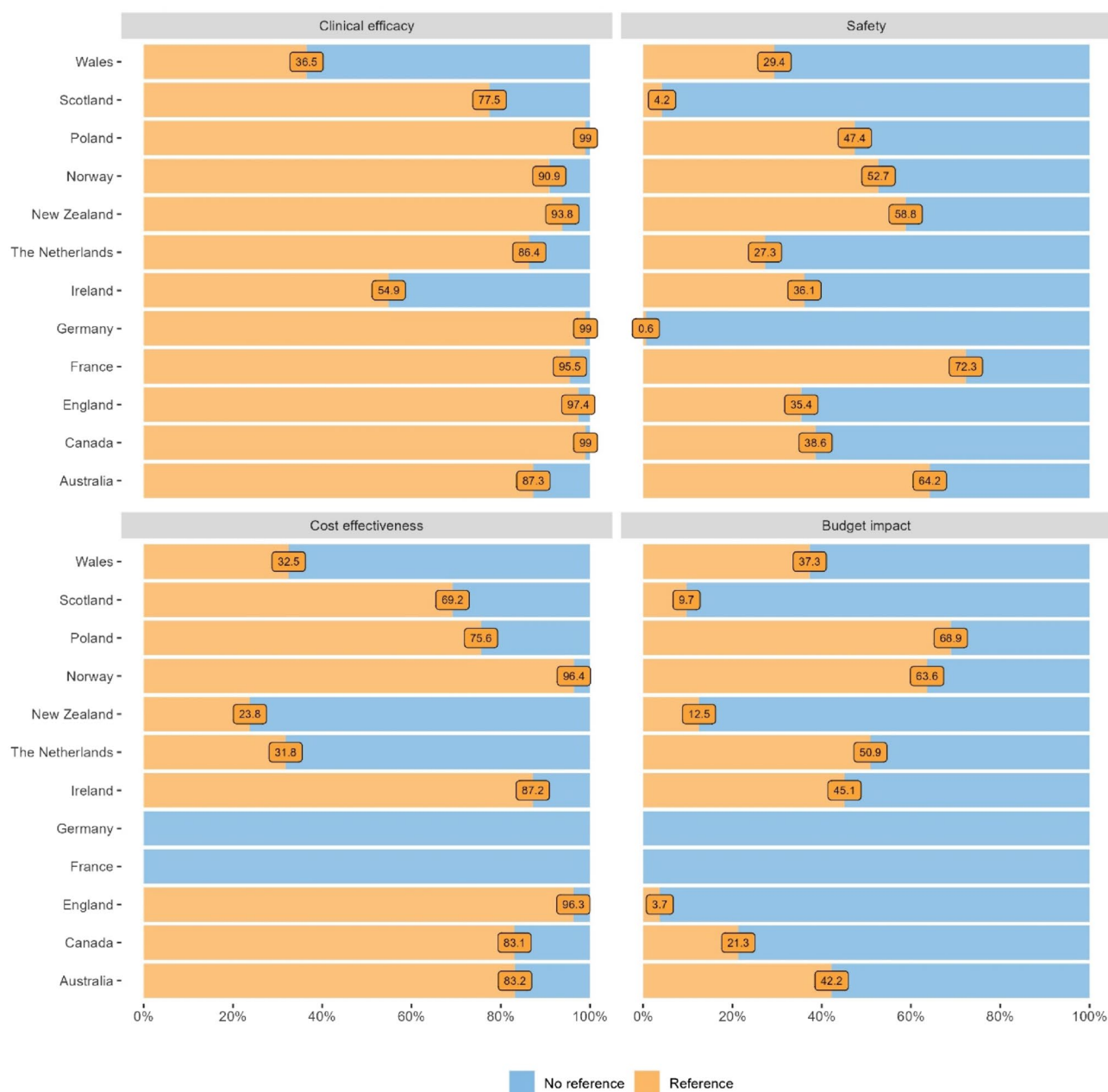


Fig. 3 Percentage of quotations (references) by agency per country

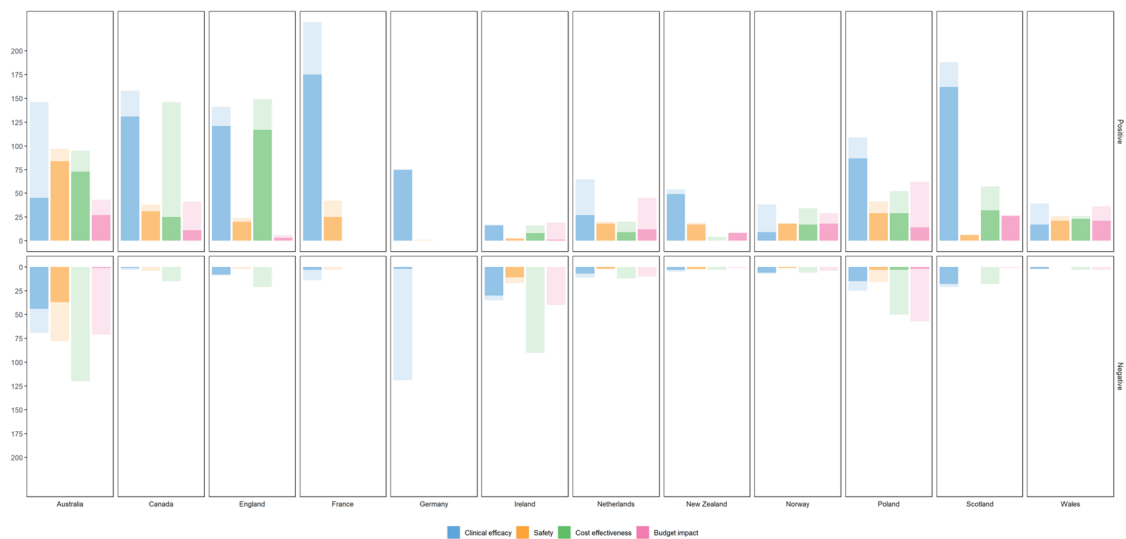


Fig. 4 Percentage of favorable and unfavorable appraisals (ratings) within positive and negative recommendations. Favorable—intense color; unfavorable—bright color

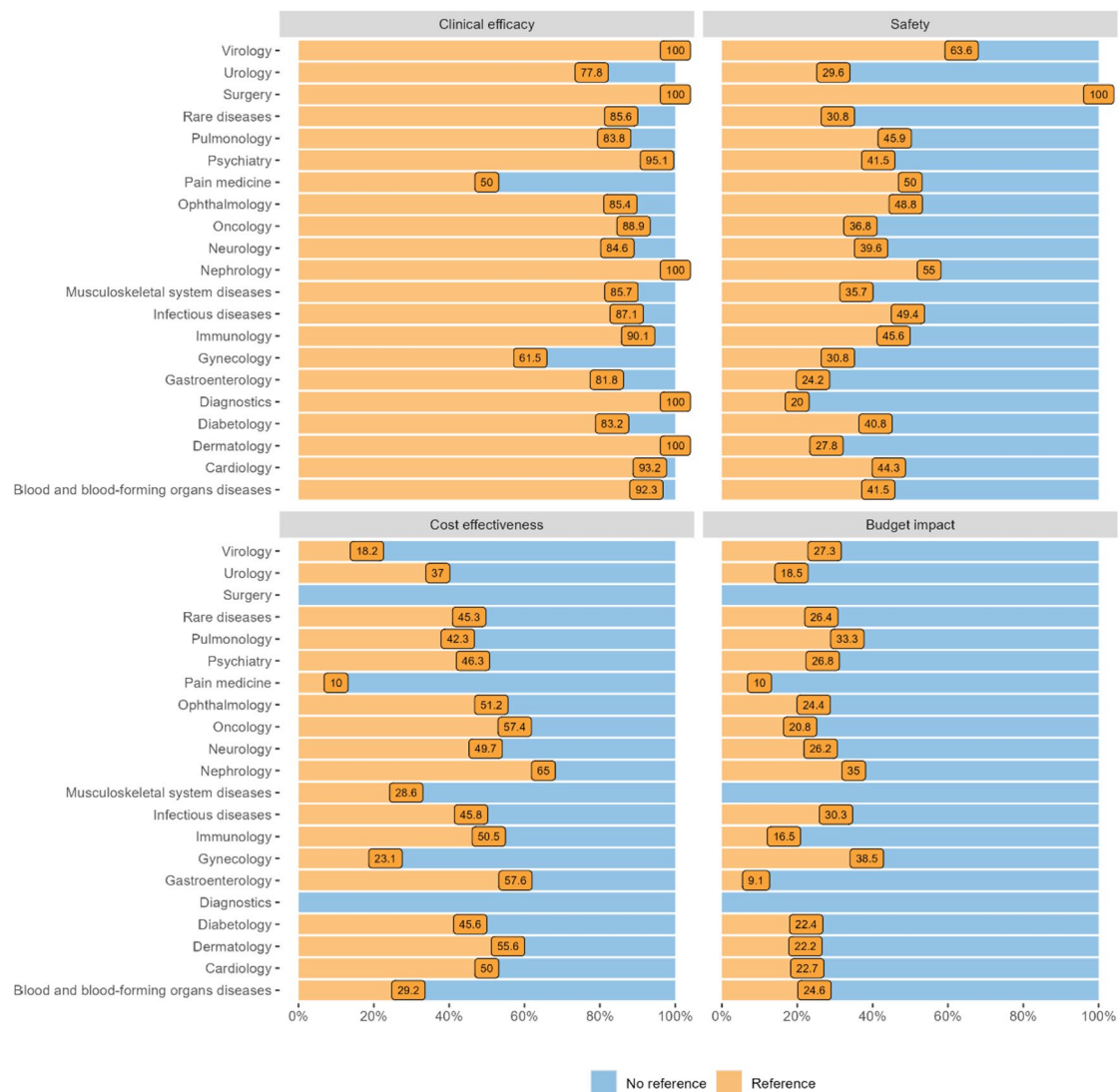


Fig. 5 Percentage of quotations (references) by therapeutic area

Table 10 Analysis for quotation by therapeutic area

Agency	Recommend	Clinical benefit		Safety		Cost-effectiveness		Budget impact					
		No	Yes	Odds ratio	No	Yes	Odds ratio	No	Yes	Odds Ratio			
Diabetology (<i>n</i> = 125)	Neg	8	28	1.67 [0.63, 4.46]	25	11	1.86 [0.81, 4.23]	29	7	5.31 [2.11, 13.4] ^a	33	3	4.3 [1.21, 15.29] ^a
	Pos	13	76		49	40		39	50		64	25	
Oncology (<i>n</i> = 1070)	Neg	91	268	8.28 [5.3, 12.94] ^a	241	118	1.3 [0.99, 1.69]	134	225	0.72 [0.55, 0.93] ^b	253	106	0.47 [0.35, 0.64] ^b
	Pos	28	683		435	276		322	389		594	117	
Cardiology (<i>n</i> = 88)	Neg	4	19	6.63 [1.13, 39.06] ^a	17	6	2.92 [1.02, 8.35] ^a	11	12	0.89 [0.34, 2.3]	18	5	1.08 [0.34, 3.4]
	Pos	2	63		32	33		33	32		50	15	
Pulmonology (<i>n</i> = 111)	Neg	3	19	0.78 [0.2, 2.97]	11	11	0.82 [0.32, 2.08]	9	13	0.43 [0.17, 1.11]	15	7	1.09 [0.4, 2.96]
	Pos	15	74		49	40		55	34		59	30	
Gynecology (<i>n</i> = 13)	Neg	4	0	22.5 [1.61, 314.56] ^{a,1}	4	0	4.17 [0.36, 48.44] ¹	4	0	2.86 [0.24, 33.9] ¹	4	0	6 [0.52, 69.75] ¹
	Pos	1	8		5	4		6	3		4	5	
Infectious diseases (<i>n</i> = 271)	Neg	18	36	5.88 [2.77, 12.48] ^a	37	17	2.55 [1.35, 4.8] ^a	40	14	2.94 [1.51, 5.71] ^a	45	9	2.53 [1.17, 5.47] ^a
	Pos	17	200		100	117		107	110		144	73	
Immunology (182)	Neg	8	39	2.56 [0.95, 6.95]	30	17	1.69 [0.85, 3.35]	26	21	1.37 [0.7, 2.68]	35	12	0.45 [0.2, 1.02]
	Pos	10	125		69	66		64	71		117	18	
Ophthalmology (<i>n</i> = 41)	Neg	4	7	8 [1.21, 52.88] ^a	6	5	1.2 [0.3, 4.8]	5	6	0.83 [0.21, 3.33]	7	4	0.44 [0.1, 2]
	Pos	2	28		15	15		15	15		24	6	
Rare diseases (<i>n</i> = 201)	Neg	20	58	4.37 [1.87, 10.2] ^a	56	22	1.23 [0.66, 2.28]	39	39	0.73 [0.41, 1.3]	52	26	0.56 [0.3, 1.06]
	Pos	9	114		83	40		71	52		96	27	
Psychiatry (<i>n</i> = 41)	Neg	1	10	2.9 [0.17, 50.82]	7	4	1.34 [0.32, 5.56]	4	7	0.38 [0.09, 1.59]	9	2	1.93 [0.35, 10.77]
	Pos	1	29		17	13		18	12		21	9	
Diagnostics (<i>n</i> = 5)	Neg	0	2	1.33 [0.06, 31.12] ¹	1	1	0.25 [0.01, 4.73] ¹	2	0	0.75 [0.03, 17.51] ¹	2	0	0.75 [0.03, 17.51] ¹
	Pos	0	3		3	0		3	0		3	0	
Dermatology (<i>n</i> = 18)	Neg	0	4	3 [0.16, 57.36] ¹	2	2	0.27 [0.03, 2.83]	2	2	1.33 [0.14, 12.37]	3	1	0.82 [0.06, 11]
	Pos	0	14		11	3		6	8		11	3	
Gastroenterology (<i>n</i> = 33)	Neg	5	8	11.88 [1.19, 118.5] ^a	11	2	2.36 [0.4, 14.04]	3	10	0.25 [0.05, 1.17]	12	1	1.33 [0.11, 16.39]
	Pos	1	19		14	6		11	9		18	2	
Blood and blood-forming organs diseases (<i>n</i> = 65)	Neg	1	21	0.46 [0.05, 4.43]	13	9	1.04 [0.37, 2.95]	12	10	0.32 [0.1, 0.97] ^b	13	9	0.28 [0.09, 0.91] ^b
	Pos	4	39		25	18		34	9		36	7	
Neurology (<i>n</i> = 149)	Neg	13	35	3.38 [1.36, 8.41] ^a	32	16	1.48 [0.72, 3.04]	23	25	0.87 [0.44, 1.72]	28	20	0.32 [0.15, 0.69] ^b
	Pos	10	91		58	43		52	49		82	19	
Urology (<i>n</i> = 27)	Neg	5	5	16 [1.5, 171.2] ^a	10	0	9.9 [1.06, 92.66] ^{a,1}	7	3	1.63 [0.31, 8.61]	9	1	2.77 [0.26, 29.05]
	Pos	1	16		9	8		10	7		13	4	
Musculoskeletal system diseases (<i>n</i> = 14)	Neg	1	4	2 [0.1, 41]	3	2	0.75 [0.08, 7.21]	4	1	2 [0.15, 26.73]	5	0	0.6 [0.03, 11.47] ¹
	Pos	1	8		6	3		6	3		9	0	
Pain medicine (<i>n</i> = 10)	Neg	4	0	15 [1.03, 218.3] ^{a,1}	4	0	15 [1.03, 218.3] ^{a,1}	4	0	1.67 [0.11, 24.26] ¹	4	0	1.67 [0.11, 24.26] ¹
	Pos	1	5		1	5		5	1		5	1	

Table 10 (continued)

Agency	Recommend	Clinical benefit		Safety		Cost-effectiveness		Budget impact	
		No	Yes	Odds ratio	No	Yes	Odds ratio	No	Yes
Nephrology (<i>n</i> =20)	Neg	0	9	1.2 [0.07, 21.72] ¹	3	6	0.42 [0.07, 2.58]	2	7
	Pos	0	11		6	5		3	6
								10	1

¹Odds ratio estimations included one additional observation for each cell^aStatistically significant result—positive recommendations referred to aspect more often than negative recommendations^bStatistically significant result—positive recommendations referred to aspect less often compared to negative recommendations*n* number of evaluated recommendations in 2014–2019 by therapeutic area

Summary of the results of the quotation (reference) and appraisal (value) analysis by agency and therapeutic area

(Tables 11, 12).

A legend to summarize the results

Description		Quotation (Reference) analysis	Appraisal (Value) analysis
	Negative direction OR less than 0.1	Positive ones referred to the aspect less often compared to negative ones	Positive recommendations were less likely to show a benefit within the aspect compared to negative recommendations
	Negative direction OR between 0.1 and 1	Positive ones referred to the aspect less often compared to negative ones	Positive recommendations were less likely to show a benefit within the aspect compared to negative recommendations
 	Positive direction OR above 10 Positive direction OR above 100	Positive recommendations referred to the aspect more often than negative ones	Positive recommendations were more likely to show a benefit within the aspect than negative ones
	Positive direction OR up to 10	Positive recommendations referred to the aspect more often than negative ones	Positive recommendations were more likely to show a benefit within the aspect than negative ones

Table 11 Summary of the results of the quotation (reference) and appraisal (value) analysis by agency

	Clinical benefit		Safety		Cost efficiency		Budget impact	
	Reference analysis	Value analysis	Reference analysis	Value analysis	Reference analysis	Value analysis	Reference analysis	Value analysis
Poland	ns		ns		ns			
England	ns	ns	ns		ns		ns	ns
Scotland		ns	ns	ns				
Wales		ns		ns				ns
Ireland	ns	ns	ns	ns			ns	ns
France	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
The Netherlands	ns	ns	ns	ns			ns	ns
Germany	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
Norway	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
Australia	ns		ns					
New Zealand	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Canada	ns	ns	ns			ns		ns

Table 12 Summary of the results of the quotation (reference) analysis by therapeutic area

	Clinical benefit	Safety	Cost efficiency	Budget impact
	Reference analysis	Reference analysis	Reference analysis	Reference analysis
Diabetology	ns	ns		
Oncology		ns		
Cardiology			ns	ns
Pulmonology	ns	ns	ns	ns
Gynecology		ns	ns	ns
Infectious diseases				
Immunology	ns	ns	ns	ns
Ophthalmology		ns	ns	ns
Rare diseases		ns	ns	ns
Psychiatry	ns	ns	ns	ns
Diagnostics	ns	ns	ns	ns
Dermatology	ns	ns	ns	ns
Gastroenterology		ns	ns	ns
Blood and blood-forming organs diseases	ns	ns		
Neurology		ns	ns	
Urology			ns	ns
Musculoskeletal system diseases	ns	ns	ns	ns
Pain medicine			ns	ns
Nephrology	ns	ns	ns	

Funding Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Data availability Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Gozzo, L., Paterson, K., Wong, O., Megerlin, F., Geldmacher, J., Popoli, P., Jommi, C., Fricke, F.-U., De Solà-Morales, O., Kamae, I., Rasi, G., Drago, F.: Towards a European harmonization of health technology assessment recommendations executive paper of European regulatory conference focused on the EU commission proposal to harmonize HTA. *Front. Drug. Saf. Regul.* **2**, 970661 (2022). <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.970661>
- Jahnz-Różyk, K., Kawalec, P., Malinowski, K., Czok, K.: Drug policy in Poland. *Value Health Reg Issues.* **13**, 23–26 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.07.001>
- Kawalec, P., Sagan, A., Stawowczyk, E., Kowalska-Bobko, I., Mokrzycka, A.: Implementation of the 2011 reimbursement Act in Poland: desired and undesired effects of the changes in reimbursement policy. *Health Policy* **120**(4), 356–361 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.02.010>
- Kolasa, K., Wasiak, R.: Health technology assessment in Poland and Scotland: comparison of process and decisions. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* **28**(1), 70–76 (2012). <https://doi.org/10.1017/S0266462311000699>
- Wüller, H., Sowada, C., Bochenek, T.: Comparison between processes of HTA, pharmaceutical pricing and reimbursement, and their transparency in Germany and Poland. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia, Zdrowie Publiczne I Zarządzanie* **13**(1), 102–108 (2015). <https://doi.org/10.4467/20842627OZ.15.010.4123>
- Waugh, S.M., He, J.: Inter-rater agreement estimates for data with high prevalence of a single response. *J. Nurs. Meas.* **27**(2), 152–161 (2019). <https://doi.org/10.1891/1061-3749.27.2.152>
- Chen, G., Faris, P., Hemmelgarn, B., Walker, L.: Measuring agreement of administrative data with chart data using prevalence unadjusted and adjusted kappa. *BMC Med. Res. Methodol.* **9**, 5 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-5>
- Angelis, A., Lange, A., Kanavos, P.: Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur. J. Health Econ.* **19**(1), 123–152 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
- Beletsi, A., Koutrafour, V., Karampli, E., Pavi, E.: Comparing use of health technology assessment in pharmaceutical policy among earlier and more recent adopters in the European union. *Value Health Reg Issues.* **16**, 81–91 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.08.002>
- Barnieh, L., Manns, B., Harris, A., Blom, M., Donaldson, C., Klarenbach, S., Husereau, D., Lorenzetti, D., Clement, F.: A synthesis of drug reimbursement decision-making processes in organisation for economic co-operation and development countries. *Value Health.* **17**(1), 98–108 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.10.008>

11. Novaes, H.M., Soárez, P.C.: Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. *Cad. Saude Publica*. **32**(Suppl 2), e00022315 (2016). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00022315>. (English, Portuguese)
12. Fontrier, A.M., Visintin, E., Kanavos, P.: Similarities and differences in health technology assessment systems and implications for coverage decisions: evidence from 32 countries. *Pharmacoecon Open*. **6**(3), 315–328 (2022). <https://doi.org/10.1007/s41669-021-00311-5>. (Erratum in: *Pharmacoecon Open*. **2022 Jul**;6(4):629)
13. Niewada, M., Polkowska, M., Jakbczyk, M., Golicki, D.: What influences recommendations issued by the agency for health technology assessment in Poland? A glimpse into decision makers' preferences. *Value in Health Regional Issues*. **2**(2), 267–272 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.05.002>
14. Schaefer, R., Hernandez, D., Selberg, L., Schlender, M.: Health technology assessment (HTA) in England, France and Germany: what do matched drug pairs tell us about recommendations by national HTA agencies? *J. Comp. Eff. Res.* **10**(16), 1187–1195 (2021)
15. Kanavos P, VANDOROS S, Irwin R, Nicod E, Casson M: Differences in costs of and access to pharmaceutical products in the EU. IP/A/ENVI/ST/2010-12. Access: IPOL-ENVI_ET(2011)451481_EN.pdf (europa.eu).
16. Euro Observer (2010). Special issue on Health Technology Assessment (articles by Kanavos, Nicod, van den Aardweg and Pomedli).
17. Zhou, N., Ji, H., Li, Z., Hu, J., Xie, J.-H., Feng, Y.-H., Yuan, N.: Influencing factors of health technology assessment to orphan drugs: empirical evidence in England, Scotland, Canada, and Australia. *Front. Public Health* **10**, 861067 (2022). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.861067>
18. Schurer, M., Matthijsse, S.M., Vossen, C.Y., van Keep, M., Horscroft, J., Chapman, A.M., Akehurst, R.L.: Varying willingness to pay based on severity of illness: impact on health technology assessment outcomes of inpatient and outpatient drug therapies in The Netherlands. *Value Health*. **25**(1), 91–103 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.08.003>
19. Streat, S., Munn, S.: Health economics and health technology assessment: perspectives from Australia and New Zealand. *Crit. Care Clin.* **28**(1), 125–133 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.10.008>
20. Corbacho, B., Pinto-Prades, J.L.: Health economic decision-making: a comparison between UK and Spain. *Br. Med. Bull.* **103**(1), 5–20 (2012). <https://doi.org/10.1093/bmb/lds017>
21. Vreman, R.A., Mantel-Teeuwisse, A., Hövels, M., Leufkens, H., Goettsch, W.: Differences in health technology assessment recommendations among European jurisdictions: the role of practice variations. *Value Health*. **23**(1), 10–16 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.017>
22. Adkins, E.M., Nicholson, L., Floyd, D., Ratcliffe, M., Chevrou-Severac, H.: Oncology drugs for orphan indications: how are HTA processes evolving for this specific drug category? *Clinicoecon Outcomes Res.* **10**(9), 327–342 (2017). <https://doi.org/10.2147/CEOR.S134230>. PMID:28652787;PMCID:PMC5473500
23. Zamora, B., Maignen, F., O'Neill, P., Mestre-Ferrandiz, J., Garau, M.: Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**(1), 95 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1078-5>. PMID:31053154;PMCID:PMC6499954
24. Stawowczyk, E., Malinowski, K.P., Kawalec, P., Bobiński, R., Siwiec, J., Panteli, D., Eckhardt, H., Simoens, S., Agusti, A., Doms, M., Pilc, A.: Reimbursement status and recommendations related to orphan drugs in European Countries. *Front. Pharmacol.* **27**(10), 1279 (2019). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01279>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ORIGINAL RESEARCH

 OPEN ACCESS



Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency

Aneta Mela^a, Andrzej Tysarowski^b, Elżbieta Rdzanek^a, Tomasz Blicharski^c, Janusz Jaroszyński^d, Marzena Furtak-Niczyporuk^e, Karina Jahnz-Różyk^f and Maciej Niewada^a

^aDepartment of Experimental and Clinical Pharmacology, Centre for Preclinical Research and Technology (CePT), Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^bDepartment Cancer Molecular and Genetic Diagnostics, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ^cDepartment of Orthopedics and Rehabilitation, Medical University of Lublin, Lublin, Poland; ^dDepartment of Administrative Proceedings, Faculty of Law and Administration, Marie Curie-Skłodowska University, Lublin, Poland; ^eDepartment of Public Health, Medical University of Lublin, Lublin, Poland; ^fDepartment of Internal Medicine, Pneumology, Allergology & Clinical Immunology, Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Background: To analyze the time from drug registration to reimbursement recommendations, we examined medicinal products, including new clinical indications, registered by the EMA between 2014 and 2019 across various therapeutic areas.

Materials and Methods: The Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariffication (AOTMiT) was compared with 11 agencies in England, Wales, Ireland, Scotland, the Netherlands, Norway, France, Germany, New Zealand, Canada, Australia. A total of 1,942 recommendations published by 12 HTA agencies were analyzed.

Results: The time from registration to recommendation in Poland was statistically significantly longer than for the other countries. The analysis revealed noticeable differences in the time it takes from drug registration to recommendation across the countries included in this analysis. Analyzing trends from 2014 to 2019 across individual countries, there appears to be a slight tendency toward a decrease in the median time from registration to recommendation in many agencies.

Conclusions: This may suggest improvements in the processes of the recommending authorities and the companies responsible for providing data for assessment. Despite Poland having one of the longest times from registration to recommendation among the countries analyzed, there has been a clear year-over-year decrease in the time to publication of reimbursement recommendations.

ARTICLE HISTORY

Received 3 June 2024

Accepted 1 October 2024

KEYWORDS

Reimbursement recommendations; HTA agencies; AOTMiT; time from registration to reimbursement recommendations; reimbursement systems

1. Introduction

In different countries, the tasks of HTA agencies may include regulatory or advisory functions [1–4]. In Germany, Sweden, Norway, New Zealand, England, and Scotland, local institutions are obliged to fund all interventions with positive HTA recommendations. In the case of negative recommendations, price negotiations may take place, which may result in a price reduction by MAH (Marketing Authorisation Holder) [5–7]. In countries like Wales, Ireland, the Netherlands, and Canada, a positive reimbursement recommendation does not always guarantee actual reimbursement, and its influence on the outcome of price negotiations remains uncertain. Similarly, in Poland, the recommendations from AOTMiT are not definitive, as the reimbursement decision by the Minister of Health is largely shaped by developments occurring in later stages of the process, such as price adjustments made by the responsible entity during negotiations. However, in Poland, the outcome of the AOTMiT assessment can still significantly impact these price negotiations [8].

The HTA agency processes differ across the countries analyzed. In some, such as France and Germany, the focus is primarily on clinical efficacy and safety. Other countries, including Poland, England, Scotland, Wales, the Netherlands, Norway, Sweden, Canada, Australia, and New Zealand, also formally assess clinical benefits, cost-effectiveness, and, in some cases, the impact on the payer's budget in their evaluations [9–11]. In some countries, additional aspects are assessed, such as unmet medical needs, the degree to which the therapy under evaluation is innovative, and ethical, social, legal, and organizational aspects (England, Scotland, France, Poland, Norway, Sweden, and Australia) [12–17]. In Ireland, both clinical benefit and cost-effectiveness are assessed, with the latter remaining the most important criterion.

Due to differences in the functioning of reimbursement systems, the time from drug approval to reimbursement recommendation may vary in individual countries. Regardless of the reason, longer times to reimbursement affect access and utilization and are likely to mean that some patients who would benefit from use of a medicine will be worse off. This

CONTACT Aneta Mela  aneta.mela@gmail.com  Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Centre for Preclinical Research and Technology (CePT), Medical University of Warsaw, Banacha 1B, Warsaw 02-097, Poland

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>

© 2024 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way. The terms on which this article has been published allow the posting of the Accepted Manuscript in a repository by the author(s) or with their consent.

analysis is a necessary first step in documenting and trying to understand these differences. The aim of the study is to examine differences in the time to reimbursement decisions for medicinal products across various therapeutic areas and to identify potential disparities between Poland and other countries [18].

2. Materials and methods

To determine the number of days between the registration of medicinal products (EMA approval) and the publication of reimbursement recommendations, we analyzed products, including new clinical indications, registered by the EMA between 2014 and 2019 across various therapeutic areas. Our focus was solely on the time to reimbursement recommendation, not on the time to final decision or real-world access to the drugs. For comparison purposes, HTA agencies selected for this analysis were those explicitly referenced in the recommendations of the Polish HTA Agency. We focused on medicinal products authorized between 2014 and 2019 to allow sufficient time for formal appraisal by HTA bodies, including the Polish HTA agency. Since 2019 provides a long enough period for all the analyzed agencies to issue their recommendations, this timeframe ensures the comprehensive collection of relevant data across different countries. Consequently, reimbursement recommendations from 12 HTA agencies across Europe and globally were obtained i.e. the Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariffication (AOTMiT) in Poland, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, the Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland, the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales; the National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland, Haute Autorité de Santé (HAS) in France, the National Health Care Institute (NHCI) in the Netherlands, the Federal Joint Committee, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) in Germany, the Norwegian Medicines Agency (NoMA) and Norwegian Institute of Public Health (FHI) in Norway, the Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) in Canada, the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australia, and the Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand.

Since reimbursement recommendations can be published in many countries with a significant delay after the registration date, indications approved by the EMA between 2014 and 2019 were deliberately selected in order to increase the likelihood that these recommendations would be available. Therefore, relevant websites were searched to capture all recommendations, and the database was updated several times. The last update was carried out between October 2021 and January 2022. The database was designed after a pilot analysis of selected recommendations from all countries included in the study. This analysis is a continuation of the research presented in Mela 2024, *AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies* [19]. A total of 2,496 reimbursement recommendations published by 12 HTA agencies were analyzed. The following data were collected in this study: indication,

therapeutic area, date of registration, and date of recommendation. The registration indication was used to determine the therapeutic area group, specifically the ATC code to which the drug was classified. For a given indication, more than one recommendation published by individual HTA agencies was often found. In this case, the first one published was considered in the analysis. Ultimately, 1,942 recommendations were accepted for analysis of the time from registration to recommendation for 326 medicinal products and 386 corresponding indications were analyzed.

The results for the time from registration to recommendation within each HTA agency and across the identified therapeutic areas were presented using means, medians, minimum and maximum values, and interquartile ranges. Additionally, a ranking analysis was conducted separately for HTA agencies and therapeutic areas.

In the descriptive statistics sections, both the mean and median were reported for two key reasons. First, given the unbalanced nature of the data, presenting both measures helped in highlighting the central tendency of the distribution. Second, the median is a robust measure, less sensitive to outliers, whereas the mean provided insight into how outliers might skew the distribution in certain countries. This dual approach was useful in understanding the extent to which outliers impacted each country. In contrast, ranking analysis was based on the medians to remove the biasing influence of the outliers, while Figure 2 reports only the means after fitting the model, as the model adjusts for the unbalanced data. The post-model means better reflect the central tendencies of the adjusted data and are therefore more appropriate for this comparison.

The analysis of the ranking in terms of the publication time for the reimbursement recommendations by each HTA agency was carried out as follows. The HTA agencies were compared (each country with every other country) in terms of the time of publishing the reimbursement recommendations. The analysis was performed using R version 4.3.2 in RStudio version 2023.12.1 Build 402 [20,21]. Given the unbalanced nature of the dataset, a mixed-effects model was employed to appropriately handle the data structure, incorporating drug category, therapeutic area, and country as fixed effects, and drug indication as a random effect with random intercepts. The response variable, number of days until recommendation, was log-transformed to mitigate right skewness and non-linearity. Outliers ($n=19$) were removed based on their standardized values, specifically those exceeding |3| in the residuals, to meet the assumption of normality in the errors. The model exhibited heteroscedasticity, which was addressed by employing bootstrap BCa (bias-corrected and accelerated) with a 95% confidence level. This robust method was specifically applied to compute the confidence intervals for the pairwise comparisons between countries, as obtained using the *emmeans* package [22–24].

Due to the smaller number of recommendations published by the analyzed HTA agencies within the identified therapeutic areas, a simplified analysis of the ranking in terms of time to recommendations is presented. Countries were ranked by therapeutic areas (1–12) based on median time from registration to recommendation. The lower the value, the shorter the time.

3. Results

3.1. Descriptive analysis of the timing of reimbursement recommendation publications across different HTA agencies

The analysis revealed noticeable differences in the time it takes from drug registration to recommendation across the countries included in this analysis. In the case of the mean value, six countries reached a value of less than 1 year (Wales, Germany, Australia, France, Scotland and Norway), while considering the median, the time from registration to recommendation exceeded 1 year only in Ireland, New Zealand, and Poland (Table 1). Comparing countries with extreme values (both considering the mean and median values), a clear contrast in the efficiency of the decision-making processes was evident (Table 1). In each of the analyzed countries, the maximum time from registration to recommendation was more than 3 years; significant differences were noticeable for the

minimum values – in most countries the shortest processes took less than a month (Table 1).

Analyzing trends from 2014 to 2019 in individual countries, it is noteworthy that in most agencies the median time from registration to recommendation is decreasing. This may suggest improvements in the processes of the recommending authorities and the companies responsible for providing data for assessment (Figure 1). In particular, it is worth highlighting the progress seen in Poland and the decrease in median times from registration to recommendation from 616 days in 2014 to 439 days in 2019 (a 29% reduction).

3.1.1. Countries ranked by the duration from registration to recommendation

The time from registration to recommendation in Poland was statistically significantly longer than all of the other countries in our analysis.

Table 1. The number of days from registration to recommendation by HTA agency between 2014 and 2019.

Country	N	Min	Max	M	SD	Q1	Me	Q3	IQR
Poland	173	112	2,652	647	408	359	541	851	492
Ireland	120	20	1,669	502	282	330	436	608	278
New Zealand	43	16	1,323	470	358	192	381	744	552
Canada	165	8	2,080	429	330	208	314	586	378
England	178	2	1,468	396	276	209	314	519	310
The Netherlands	93	39	1,470	422	361	162	305	572	410
Norway	45	58	1,145	316	223	130	295	425	295
Scotland	262	11	1,498	323	249	144	259	405	261
France	331	13	1,477	316	243	163	238	386	223
Australia	170	0	1,833	356	340	103	229	498	395
Germany	243	74	1,274	281	162	202	218	281	79
Wales	119	73	1,250	288	226	126	205	391	266

Min - Minimum value; Max - Maximum value; M - Mean; SD - Standard Deviation; Q1 - The Lower Quartile; Me - Median; Q3 - The Higher Quartile; IQR - Interquartile Range

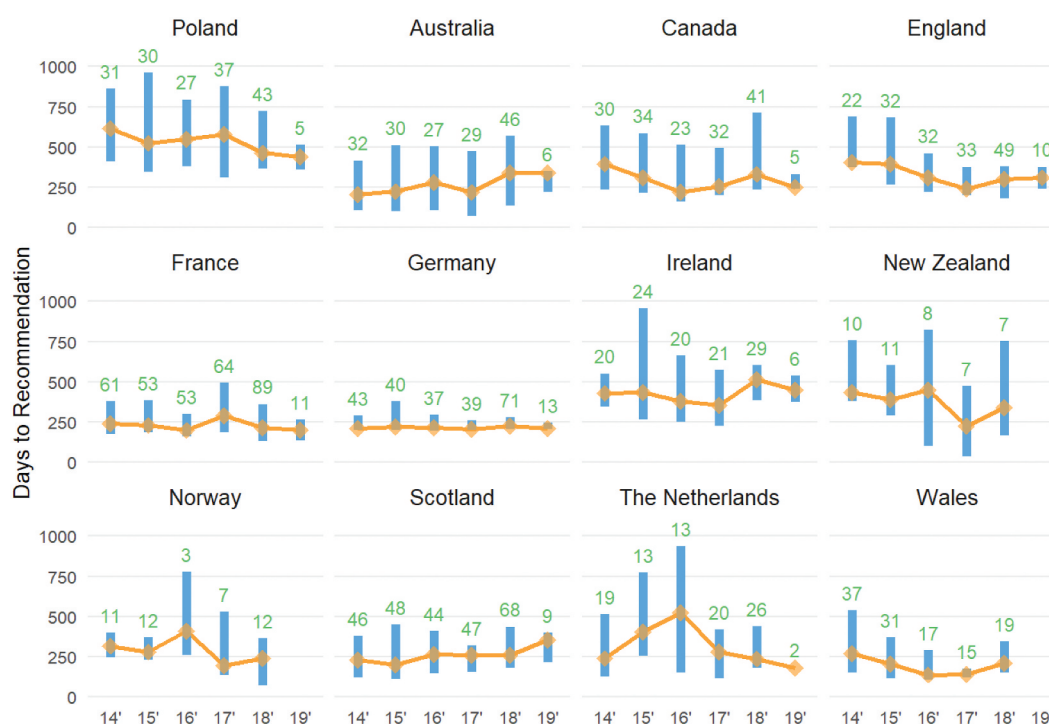


Figure 1. The number of days from registration to recommendation by HTA agency between 2014–2019. Median number of days with Q1 and Q3.

The next two countries in terms of time taken from registration to recommendation were Ireland and New Zealand, with no statistically significant difference between the two, and for the latter, no difference was shown when compared to Canada and England. Canada and England exhibited similar times from registration to recommendation, which were statistically significantly longer compared to those in Germany, Scotland, France, Australia, Norway, and Wales.

The Netherlands ranked next in terms of time to recommendation, performing worse than France, Scotland, and Wales. In contrast, it showed no difference in time to the recommendation of indications compared to Germany, Australia, and Norway.

The shortest number of days from registration to recommendation was observed for Australia, Norway, France, and Wales, respectively, with a significant difference also seen for the latter two (Figure 2, Table 2).

3.2. Descriptive analysis of the timing of reimbursement recommendation publications across different therapeutic areas

The shortest mean time from registration to recommendation was observed for drugs registered in the treatment of infectious diseases and cardiology, and the longest was observed in prophylaxis, musculoskeletal disorders, and rare diseases (Table 3). The nearly two-fold difference in average time or three-fold difference in the median value obtained in these therapeutic areas indicates that some therapeutic areas may require more complex clinical evidence or additional time from the HTA agency for comprehensive clinical or economic evaluation. For about one-third of the highlighted therapeutic areas, the median time between registration and recommendation was longer than 1 year, with a similar number of therapeutic areas characterized by evaluation processes completed less than 1 month after the drug's approval. For half of

all highlighted areas, the minimum time for evaluation required at least 100 days following registration (Table 3).

3.2.1. Countries within therapeutic areas ranked by the duration from registration to recommendation

An assessment of the country rankings based on the median time from registration to recommendation reveals significant disparities in the durations observed across various therapeutic areas (Tables 4, 5).

Although the aggregate ranking positions remain consistent for countries with the longest durations (Ireland, New Zealand, and Poland), there are variations among those with the shortest durations of evaluation. Notably, Australia, France, and Wales attained the most favorable combined rankings, as determined by the median time from registration to recommendation, respectively. However, when considering the mean values, Germany, Wales, and Norway emerged as the top-performing countries.

Despite Poland having the longest median times from registration to recommendation, there are therapeutic areas where these durations do not rank as the highest. Notably, the median time from registration to recommendation in blood and blood-forming organ diseases, immunology, and pulmonology is comparatively shorter in Poland, as revealed by the ranking analysis (Table 4). However, these findings warrant cautious interpretation, given that the majority of the larger medians observed in other countries stem from analyzing a small number of recommendations (≤ 4) (Appx., Table S6).

An additional analysis was carried out to explore any potential correlation between the duration from registration to recommendation and the therapeutic area. Five therapeutic areas, each with data available on at least five recommendations per country, were deemed eligible for this examination (Table 5). The most extensive sample, comprising eight countries, was observed in immunology, infectious diseases, neurology, oncology, and rare diseases.

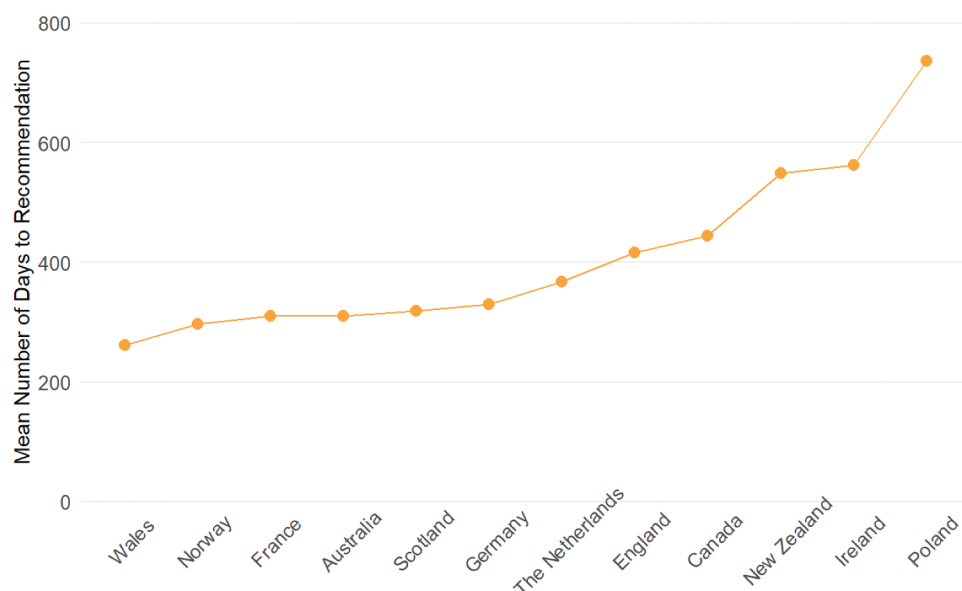


Figure 2. Comparison of time from registration to recommendation by individual HTA agencies 2014–2019 (back-transformed estimated marginal means from the mixed-effects model).

Table 2. Pairwise comparisons of HTA agencies in terms of the logarithmised number of days to recommendations based on the estimated marginal means obtained using bootstrap BCa 95% – 2000 samples.

Country	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. Poland (AOTMiT) (n = 173)											
2. Ireland (NCPE) (n = 119)	–0.27 [–0.39, –0.14]*										
3. New Zealand (PHARMAC) (n = 39)	–0.29 [–0.55, –0.06]*	–0.02 [–0.29, 0.23]									
4. Canada (CADTH) (n = 161)	–0.5 [–0.62, –0.37]*	–0.23 [–0.37, –0.1]*	–0.21 [–0.45, 0.08]								
5. England (NICE) (n = 177)	–0.57 [–0.68, –0.45]*	–0.3 [–0.42, –0.18]*	–0.28 [–0.51, 0.01]	–0.07 [–0.21, 0.05]							
6. The Netherlands (NHCI) (n = 93)	–0.69 [–0.83, –0.53]*	–0.42 [–0.57, –0.26]*	–0.4 [–0.66, –0.1]*	–0.19 [–0.35, –0.03]*	–0.12 [–0.27, 0.05]						
7. Germany (G-BA) (n = 243)	–0.8 [–0.89, –0.71]*	–0.53 [–0.64, –0.42]*	–0.51 [–0.74, –0.24]*	–0.3 [–0.41, –0.19]*	–0.23 [–0.33, –0.13]*	–0.11 [–0.25, 0.02]					
8. Scotland (SMC) (n = 260)	–0.84 [–0.93, –0.73]*	–0.57 [–0.67, –0.45]*	–0.54 [–0.78, –0.27]*	–0.33 [–0.45, –0.2]*	–0.27 [–0.38, –0.15]*	–0.14 [–0.29, –0.01]*	–0.03 [–0.12, 0.06]				
9. Australia (PBS) (n = 164)	–0.86 [–1, –0.69]*	–0.59 [–0.75, –0.42]*	–0.57 [–0.83, –0.28]*	–0.36 [–0.52, –0.19]*	–0.29 [–0.44, –0.12]*	–0.17 [–0.35, 0.01]	–0.06 [–0.2, 0.08]	–0.03 [–0.17, 0.13]			
10. France (HAS) (n = 329)	–0.86 [–0.95, –0.75]*	–0.59 [–0.7, –0.48]*	–0.57 [–0.8, –0.29]*	–0.36 [–0.48, –0.25]*	–0.29 [–0.4, –0.18]*	–0.17 [–0.31, –0.02]*	–0.06 [–0.14, 0.02]	–0.03 [–0.13, 0.07]	0 [–0.16, 0.14]		
11. Norway (NoMA, FHI) (n = 45)	–0.91 [–1.12, –0.69]*	–0.64 [–0.88, –0.43]*	–0.61 [–0.91, –0.29]*	–0.4 [–0.62, –0.19]*	–0.34 [–0.56, –0.12]*	–0.21 [–0.45, 0]	–0.11 [–0.32, 0.1]	–0.07 [–0.29, 0.13]	–0.04 [–0.3, 0.18]	–0.04 [–0.27, 0.16]	
12. Wales (AWMSG) (n = 119)	–1.04 [–1.19, –0.87]*	–0.77 [–0.94, –0.59]*	–0.74 [–1, –0.44]*	–0.53 [–0.7, –0.34]*	–0.47 [–0.63, –0.28]*	–0.34 [–0.53, –0.15]*	–0.23 [–0.39, –0.08]*	–0.2 [–0.37, –0.04]	–0.17 [–0.37, 0.02]	–0.17 [–0.32, –0.01]*	–0.13 [–0.35, 0.14]

Results with an asterisk (“*”) are statistically significant; Values represent mean differences with 95% confidence intervals in the brackets.

Interestingly, the optimal combined ranking in terms of median times from registration to recommendation was achieved in infectious diseases. This observation may suggest a pressing demand for expeditious approval of novel drug technologies within this domain. Conversely, the lengthiest durations were recorded for processes associated with rare diseases. This phenomenon could be attributed to the intricate nature of evaluating technologies utilized in small patient cohorts, where conducting randomized trials with a control group, a standard practice in most therapeutic areas, presents considerable challenges.

4. Discussion

The time from registration to reimbursement comprises several factors, including the time to prepare the HTA analyses

before or after drug registration and the time to evaluate the HTA analyses and issue a reimbursement recommendation. In some countries, such as Poland, the HTA evaluation is conducted only when a reimbursement application is submitted, and the timing depends on many factors (including company strategy or unmet patient needs). Only recently, under the Medical Fund for certain products and selected therapeutic areas (oncology and rare diseases), the HTA assessment can be conducted before submission of an application. This is a systemic solution in which AOTMiT evaluates original medicinal products approved for marketing at a certain time (in the preceding year). The assessment is conducted once a year and usually applies to indications where no publicly reimbursed alternative therapy is available.

The systemic solution adopted in 2023 by the Polish government is the mandatory discontinuation of proceedings

Table 3. The number of days from registration to recommendation, categorized by therapeutic area, for the period from 2014 to 2019.

Therapeutic Area	N	Min	Max	M	SD	Q1	Me	Q3	IQR
Musculoskeletal system diseases	12	174	1,197	620	386	231	689	849	618
Diagnostics	4	209	1,477	761	569	364	679	1,077	713
Virology (prophylaxis)	9	231	1,470	674	430	348	604	826	478
Nephrology	14	154	1,205	483	304	219	434	585	365
Rare diseases	155	100	2,098	545	392	215	394	768	553
Pain medicine	9	110	914	443	299	145	384	658	513
Ophthalmology	37	21	1,316	414	296	188	348	577	389
Psychiatry	31	101	972	411	240	254	327	609	355
Gastroenterology	29	102	1,026	403	270	226	324	445	219
Diabetology	90	40	1,249	406	304	192	320	556	364
Urology	24	67	1,590	457	374	162	319	658	496
Immunology	147	8	1,163	356	230	196	316	478	282
Neurology	125	0	1,833	428	339	205	305	582	377
Dermatology	16	212	1,408	475	356	257	300	585	329
Blood and blood-forming organ diseases	51	13	1,372	359	295	195	289	417	222
Oncology	809	2	2,652	367	284	192	273	476	284
Pulmonology	84	16	1,292	330	255	195	266	407	213
Gynaecology	11	114	724	351	223	210	265	472	262
Cardiology	65	46	1,387	350	297	132	259	514	382
Surgery	1	216	216	216	-	216	216	216	0.0
Infectious diseases	219	10	2,020	258	249	113	190	311	198

Min - Minimum value; Max - Maximum value; M - Mean; SD - Standard Deviation; Q1 - The Lower Quartile; Me - Median; Q3 - The Higher Quartile; IQR - Interquartile Range

Table 4. Ranking of HTA agencies by median time from registration to recommendation in 2014–2019.

Country	Blood and blood-forming organ diseases	Cardiology	Diabetology	Immunology	Infectious diseases	Neurology	Oncology	Pulmonology	Rare diseases	Total
Australia	7	9	3	1	1	2	7	1	3	34
France	3	2	7	2	4	3	4	8	4	37
Wales	2	10	1	8	6	1	1	7	1	37
Germany	4	3	6	5	7	4	3	5	2	39
Scotland	8	5	4	4	2	8	5	4	6	46
The Netherlands	11	6	1	10	3	5	2	3	9	50
England	6	1	9	3	9	6	6	10	8	58
Norway	1	7	5	12	8	10	9	2	5	59
Canada	12	4	8	6	5	9	8	6	7	65
Ireland	10	12	11	7	11	7	11	11	10	90
New Zealand	5	8	12	11	10	12	10	12	12	92
Poland	9	11	10	9	12	11	12	9	11	94

*The lower the value, the shorter the time.

Table 5. Ranking of therapeutic areas by median values of time from registration to recommendation in 2014–2019. Therapeutic areas for which information on at least 5 recommendations were available, for each of the analyzed therapeutic areas.

Country	Australia	Canada	England	France	Germany	Ireland	Poland	Scotland	Total
Infectious diseases	1	1	2	1	1	1	1	1	9
Oncology	5	3	3	2	2	4	2	2	23
Immunology	3	2	1	3	5	3	4	3	24
Neurology	2	4	4	4	4	2	3	4	27
Rare diseases	4	5	5	5	3	5	5	5	37

*The lower the value, the shorter the time.

initiated after 1 November 2023, which last more than 1 year from the date of application (this period does not include possible halts to the process, e.g. for data supplementation). Therefore, one can expect a significant reduction in the duration of the reimbursement processes in Poland in the coming years.

The one possible reason why, the duration from drug registration to reimbursement and reimbursement recommendation is often longer in Poland than in comparable countries, is the requirement for pharmaceutical companies to provide proof of the drug's market availability in their reimbursement applications to the Ministry of Health. Streamlining the reimbursement process could be achieved

by permitting the submission of proof of drug availability at a later stage, specifically after the Ministry of Health has granted approval. The other reason is most likely general market attractiveness and anticipated impact on reference pricing.

The results obtained in the present analysis were consistent with those obtained in the Centre for Innovation in Regulatory Science's 2022 report, which showed that the median time from registration to recommendation in Poland between 2016 and 2020 was longer than in the other analyzed countries (Australia, Canada, UK, France, Germany, Scotland, and Sweden). However, this median for Poland was estimated at 1,000 days, and the observed numerical differences from the

results obtained in this analysis may be due to methodological differences [25]. The examples of countries, i.e. France and Germany, where the process of drug evaluation and registration took place in parallel suggest the possibility of improving regulatory systems and conducting evaluations to guarantee patients fast access to innovative therapies.

The Varnava 2018 analysis showed that the time from registration to recommendations was shorter in Wales than in the UK (AWMSG median of 11.5 months, mean of 13.9 months vs. NICE median of 27.5 months, mean of 29.3 months) and shorter in Scotland than in Wales (SMC median of 7.7 months, mean of 10.1 months vs. AWMSG median of 10.4 months, mean of 14.1 months), but the results were presented for drugs that were evaluated at both agencies [1]. Thus, this analysis does not consider all assessments that were conducted in these countries. The results of the present analysis were consistent with the Varnava 2018 analysis in terms of shorter time from registration to recommendations in Scotland and Wales (median of 8.6 months and 6.7 months, respectively, in the present analysis) compared to the UK (NICE; median of 10.5 months). The numerical differences may be due to different methodologies (including 2010–2015 vs. 2014–2021, analysis of drugs for which all agencies have issued recommendations vs. analysis regardless of the issued recommendations).

In Poland, the longest time from registration to recommendation was observed for drugs registered for rare diseases (median of 1,006 days), which is also confirmed by the results presented in the Centre for Innovation in Regulatory Science's 2022 report [25]. Moreover, according to the Stawowczyk 2019 analysis, Poland has the highest percentage of negative recommendations (49%) and the lowest number of reimbursed drugs in rare diseases (41 out of 163 drugs analyzed; 25%) among the six European countries under analysis (England, France, Germany, Poland, Scotland, and Spain). By comparison, in Spain and France, 2% and 5% are negative recommendations, while in Germany, England, and Scotland, the figures are 8%, 11%, and 32%, respectively. In Germany, the largest number of drugs registered for rare diseases is reimbursed (148 of the 163 drugs analyzed; 91%) [26].

In addition to the longest time taken from registration to recommendation in Poland being for rare disease drugs, the main problems associated with access to these drugs for Polish patients include poor clinical evidence (surrogate endpoints, smaller number of patients in clinical trials, difficulty in demonstrating statistical significance findings due to small sample sizes, lack of alternative therapies and comparisons with the primary therapy to which the intervention is added), high drug costs, and lack of a separate budget dedicated to funding rare disease drugs [27].

The time from registration to recommendation is one factor in the delayed access to innovative treatment in Poland. Another limitation is the time from recommendation to reimbursement. For new therapies covered by reimbursement in 2015–2021, the average time from the Ministry of Health's ordering of an evaluation for a reimbursement application by AOTMiT to the drug's inclusion in reimbursement was about 1.5 years [28].

The average time from registration to reimbursement in Poland is 3.4 years for drugs used in rare diseases, chronic diseases, and oncology, indicating significant delays in access to innovative drug technologies. This is longer than in Slovakia, the Czech Republic, and Hungary [29]. The Modern Healthcare Institute 2022 analysis showed that over the 2017–2019 period, the waiting time for reimbursement of new therapies was gradually reduced from 3.7 years to 2.7 years. The increase in this time in subsequent years was due to the COVID-19 pandemic. Despite the increase in the overall time from registration to reimbursement between 2020 and 2021 (from 2.7 years in 2019 to 4.4 years in 2020 to 3.8 years in 2021), for oncology drugs, the time increased only slightly in these years (from 2.8 years to 3.3 years to 3.0 years) [31]. It should be noted, however, that the time between registration and the availability of the drug for patients is protracted not only because of delays caused by the institutions involved in the reimbursement process but also due to the strategy adopted by pharmaceutical companies, which do not necessarily start the process at the same time in every country and not always immediately after obtaining marketing authorization.

The time that elapses from registration to making the therapy available to patients has been the subject of several analyses. The Patients W.A.I.T. (Waiting to Access Innovative Therapies) Indicator is the largest European study examining the availability of innovative medicines and the time required for patients to access these therapies. The 'time to availability' measures the days from a drug's marketing authorization to its availability, typically marked by its inclusion on the reimbursement list. Similar to our analysis, the W.A.I.T. results also indicate that Poland and Ireland are among the countries with the longest time from registration to either reimbursement recommendation or availability of medicines to patients. Both analyses indicate a downward trend in recent years. Surprisingly, in Germany and England, the time from registration to recommendation was longer than the EFPIA estimates [30–33]. These discrepancies may stem from differing definitions of patient drug availability, broader time period and results limited to certain therapeutic areas in the current study.

The Bussgen 2022 study used IQVIA data to evaluate patient access to therapies across 30 European countries from 2000 to 2017, finding the shortest delays in Sweden, the Netherlands, Germany, and the UK (data from 2015 to 2017). While Germany and the UK align with our observations, Poland's higher ranking relative to France was unexpected. The average delay for launching a product on the Polish market during 2015–2017 was 14.7 months, compared to 19.2 months in France [34]. However, it is important to note the methodological differences between the two analyses. Bussgen 2022 focuses on the first recorded drug sale, which does not fully capture actual patient access [34]. Poland's high ranking may be due to laws requiring a sales invoice with reimbursement applications, leading to early but limited sales. Therefore, comparing this analysis requires considering their differing methods.

Gruenwald's 2024 [35] study found that European Union (EU) membership, particularly access to the EMA, reduced drug launch delays by almost 11 months, with even greater reductions for centrally approved drugs. However, Gruenwald 2024 did not explore therapeutic area differences [35], which this analysis suggests could affect timelines.

Our study focused on describing the time from approval to recommendation, as understanding the reasons behind variations in approval-to-reimbursement times is highly country-specific, requiring a tailored approach to each nation's regulatory and healthcare system. The results obtained in our analysis indicate significant potential for improving the time from registration to reimbursement recommendation, especially in Poland, Ireland, and New Zealand. Therefore, it is worth considering the possibility of starting an HTA assessment before a drug is approved for marketing authorization, as is the case in some other countries. Improving this part of the reimbursement process could significantly contribute to shortening the time needed to make the therapy available to patients.

5. Conclusions

Although the time from registration to recommendation in Poland is among the longest of the countries analyzed, there has been a consistent annual decrease in the time to publication of reimbursement recommendations since 2017. This trend appears to be influenced by the specific therapeutic area involved. Not only pharmaceutical companies may adopt different launch strategies in individual jurisdictions but countries may also prioritize therapeutic areas differently, which could explain variations in the HTA evaluation process across these specific areas.

Funding

This manuscript was funded by the Medical University of Lublin.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Author contributions

All authors were involved in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis, and interpretation of this manuscript. All authors were responsible for drafting and revising of the manuscript. All authors viewed and agreed on the final version to be published. All authors agree to take responsibility and be accountable for the contents of the article and to share responsibility to resolve any questions raised about the accuracy or integrity of the published work.

Availability of data

The data that support the findings of this study are openly available in websites of the following HTA agencies:

Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) in Poland, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scotland, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) in Wales, National Centre Pharmacoeconomics (NCPE) in Ireland, Haute Autorité de Santé (HAS) in

France, National Health Care Institute (NHCI) in The Netherlands, The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) (G-BA) in Germany, The Norwegian Medicines Agency (NoMA) and Norwegian Institute of Public Health (FHI) in Norway, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) in Canada, Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australia, The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) in New Zealand.

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest () to readers.**

1. Varnava A, Bracchi R, Samuels K, et al. New medicines in Wales: the all Wales medicines strategy group (AWMSG) appraisal process and outcomes. *Pharmacoeconomics*. 2018 May;36:613–624. doi: [10.1007/s40273-018-0632-7](#)
2. Barron AJ, Klinger C, Shah SM, et al. A regulatory governance perspective on health technology assessment (HTA) in France: the contextual mediation of common functional pressures. *Health Policy*. 2015 Feb;119(2):137–146. doi: [10.1016/j.healthpol.2014.10.002](#)
3. Wüller H, Sowada C, Bochenek T. Comparison between processes of HTA, pharmaceutical pricing and reimbursement, and their transparency in Germany and Poland. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia, Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*. 2015;13:102–108. doi: [10.4467/20842627OZ.15.010.4123](#)
4. Ragupathy R, Tordoff J, Norris P, et al. Key informants' perceptions of how pharmac operates in New Zealand. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Oct;28:367–373. doi: [10.1017/S0266462312000566](#) PMID: 23062515.
5. Schwarzer R, Siebert U. Methods, procedures, and contextual characteristics of health technology assessment and health policy decision making: comparison of health technology assessment agencies in Germany, United Kingdom, France, and Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25:305–314. doi: [10.1017/S0266462309990092](#)
6. Bending M, Hutton J, McGrath C. A comparison of pharmaceutical reimbursement agencies' processes and methods in France and Scotland. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Apr;28(2):187–194. doi: [10.1017/S0266462312000104](#)
7. Weise N. PPRI pharma profile. Norway; 2018 [cited 2024 Jan] Available from: <https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI%20Norway%202018.pdf>
8. Fontrier AM, Visintin E, Kanavos P. Similarities and differences in health technology assessment systems and implications for coverage decisions: evidence from 32 countries. *Pharmacoecon Open*. 2022 May;6(3):315–328. doi: [10.1007/s41669-021-00311-5](#)
- **Comprehensive comparison of HTA systems in 32 countries.**
9. Gulácsi L, Orlewska E, Péntek M. Health economics and health technology assessment in central and Eastern Europe: a dose of reality. *Eur J Health Econ*. 2012 Oct;13(5):525–531. doi: [10.1007/s10198-012-0411-x](#)
- **Comprehensive comparison of HTA systems in in Central and Eastern Europe.**
10. Lloyd A, Wild D, Gallop K, et al. Reimbursement agency requirements for health related quality-of-life data: a case study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009 Dec;9:527–537. doi: [10.1586/erp.09.62](#)
11. Grigore B, Ciani O, Dams F, et al. Surrogate endpoints in health technology assessment: an international review of methodological guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2020 Oct;38:1055–1070. doi: [10.1007/s40273-020-00935-1](#)
12. Rowen D, Azzabi Zouraq I, Chevrou-Severac H, et al. International regulations and recommendations for utility data for health technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec;35:11–19. doi: [10.1007/s40273-017-0544-y](#)
13. Oortwijn WJ, Vondeling H, van Barneveld T, et al. Priority setting for health technology assessment in the Netherlands: principles and practice. *Health Policy*. 2002 Dec;62:227–242. doi: [10.1016/s0168-8510\(02\)00037-4](#)

14. Schurer M, Matthijsse SM, Vossen CY, et al. Varying willingness to pay based on severity of illness: impact on health technology assessment outcomes of inpatient and outpatient drug therapies in the Netherlands. *Value Health*. 2022 Jan;25:91–103. doi: [10.1016/j.jval.2021.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.08.003) Epub 2021 Dec 1.
15. DeJean D, Giacomini M, Schwartz L, et al. Ethics in Canadian health technology assessment: a descriptive review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25:463–469. doi: [10.1017/S0266462309990390](https://doi.org/10.1017/S0266462309990390)
16. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 2023 Oct. Available from: <https://www.aotm.gov.pl/en/>
17. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. 2023 Oct. Available from: <https://www.tlv.se/en-in-english.html>
18. Mela A, Rdzanek E, Jaroszyński J, et al. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. *Front Pharmacol*. 2023;14:1153680. doi: [10.3389/fphar.2023.1153680](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1153680)
- **Comprehensive comparison of reimbursement and HTA policy in healthcare systems with centralized HTA processes.**
19. Mela A, Lis D, Rdzanek E, et al. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies. *Eur J Health Econ*. 2024 Nov;25:1291–1310. doi: [10.1007/s10198-023-01655-x](https://doi.org/10.1007/s10198-023-01655-x)
- **Comprehensive comparison of reimbursement recommendations in terms of consistency and discrepancy in healthcare systems with centralized HTA processes.**
20. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation For Stat Comput. 2023 [cited 2023 Oct] Available from: <https://www.R-project.org/>
21. RStudio Team. RStudio: integrated development environment for R. RStudio, PBC. 2023 Oct Available from: <http://www.rstudio.com/>
22. Bates D, Mächler M, Bolker B, et al. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Soft*. 2015;67(1):1–48. doi: [10.18637/jss.v067.i01](https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01)
23. Lenth RV. Emmeans: estimated marginal means, aka least-squares means. 2020 [cited 2023 Oct]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
24. Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Source Softw*. 2019;4(43):1686. doi: [10.21105/joss.01686](https://doi.org/10.21105/joss.01686)
25. Wang T. Review of HTA outcomes and timelines in Australia, Canada and Europe 2016–2020. R&D Briefing 83, © Centre for Innovation in Regulatory Science, Ltd; 2022 Jan.
26. Stawowczyk E, Malinowski KP, Kawalec P, et al. Reimbursement status and recommendations related to orphan drugs in European countries. *Front Pharmacol*. 2019 Nov 27;10:1279. doi: [10.3389/fphar.2019.01279](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01279)
27. Uczelnia Łazarskiego. Przyczyny ograniczonej dostępności leków w Polsce. Diagnoza i propozycje rozwiązań. Warszawa. 2019. doi: [10.26399/978-83-64054-44-0](https://doi.org/10.26399/978-83-64054-44-0)
28. Jakubiak K, Władysław M, Rutkowski J, et al. Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory. Modern Healthcare Institute; 2022.
29. Władysław M, Plisko R, Kostrzewska K, et al. Gearing up. Improving time to patient access to innovative therapies in V4. Executive Summary, Kraków - Warsaw - Budapest; 2022.
30. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 survey. [cited 2023 Oct]. Available from: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
31. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 survey. 2023. Oct. Available from: https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator-update-july-2022_final.pdf
32. EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2022 survey. 2023 Oct. Available from: https://www.efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf
33. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2023 survey. 2023 Oct. Available from: <https://efpia.eu/media/vtapbere/efpia-patient-wait-indicator-2024.pdf>
34. Büssgen M, Stargardt T. Changes in launch delay and availability of pharmaceuticals in 30 European markets over the past two decades. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1457. doi: [10.1186/s12913-022-08866-7](https://doi.org/10.1186/s12913-022-08866-7)
35. Grünwald F, Stargardt T. Harmonizing regulatory market approval of products with high safety requirements: evidence from the European pharmaceutical market. *Health Econ*. 2024;33:1546–1564. doi: [10.1002/hec.4819](https://doi.org/10.1002/hec.4819)

OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW

Elżbieta Rdzanek

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, Maciej Niewada. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. Frontiers in Pharmacology”. 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wyszukiwanie publikacji w trakcie przeglądu systematycznego

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określám jako 68%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Elżbieta Rdzanek

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr Janusz Jaroszyński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marżena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, Maciej Niewada. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. Frontiers in Pharmacology”. 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%.

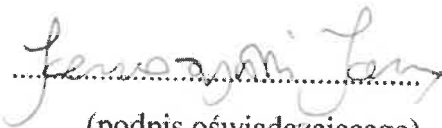
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. Marzena Furtak-Niczyporuk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, Maciej Niewada. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. *Frontiers in Pharmacology*”. 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 68%,

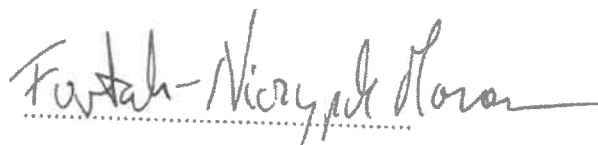
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Jabłoński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, Maciej Niewada. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. *Frontiers in Pharmacology*”. 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 68%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. Maciej Niewada

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Mirosław Jabłoński, **Maciej Niewada**. Reimbursement decision-making system in Poland systematically compared to other countries. *Frontiers in Pharmacology*”. 2023 vol. 14, [art. nr] 1153680, s. 1-11. DOI: 10.3389/fphar.2023.1153680.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

udział w opracowaniu koncepcji i metodyki przeglądu systematycznego, konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników a także udziału w redagowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 20%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określám jako 68%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dorota Lis

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

udział w zbieraniu danych oraz konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 5%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określám jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Elżbieta Rdzanek

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Nieczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
udział w zbieraniu danych i konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Rdzanek Elżbieta

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr Janusz Jaroszyński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%.

(imie i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imie i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. Marzena Furtak-Niczyporuk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, **Marzena Furtak-Niczyporuk**, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

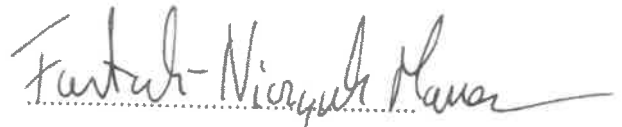
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. n. o zdr. Bartłomiej Drop

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, **Bartłomiej Drop**, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Blicharski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, Maciej Niewada. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
konsultacje merytoryczne podczas opracowania publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

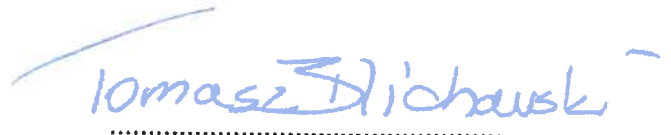
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. Maciej Niewada

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Dorota Lis, Elżbieta Rdzanek, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Bartłomiej Drop, Tomasz Blicharski, **Maciej Niewada**. AOTMiT reimbursement recommendations compared to other HTA agencies”. The European Journal of Health Economics 2024 vol. 25, s. 1291-1310. DOI: 10.1007/s10198-023-01655-x.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

udział w opracowaniu koncepcji i metodyki badania, konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników a także udziału w redagowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 20%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określłam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

...
 **PODPIS ZAUFANY**
MACIEJ PIOTR NIEWADA
15.11.2024 12:52:00 [GMT+1]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym
...

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr n. med. Andrzej Tysarowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1-9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników oraz redagowaniu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określłam jako 60%,

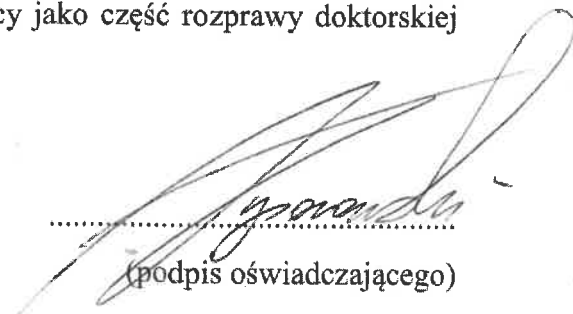
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział podczas zbierania danych i opracowywania analiz.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określłam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Elżbieta Rdzanek

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Blicharski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Nieczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników oraz redagowaniu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Dr Janusz Jaroszyński

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elzbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. **Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency**”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników oraz redagowaniu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

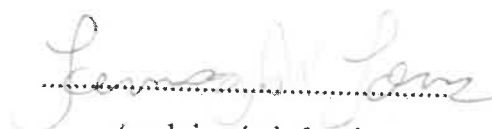
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. Marzena Furtak-Niczyporuk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, Maciej Niewada. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników oraz redagowaniu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

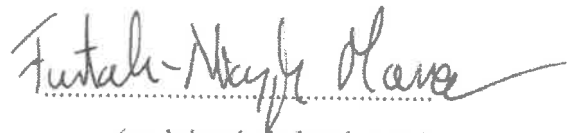
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 12.11.2024
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk
Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii,
Alergologii i Immunologii Klinicznej
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, **Karina Jahnz-Różyk**, Maciej Niewada. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników oraz redagowaniu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Signature Not Verified

Dokument podpisany
przez Karina Jahnz-Różyk
Data: 2024.11.15
12:52:02 CET

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2024
(miejscowość, data)

Dr hab. Maciej Niewada

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Aneta Mela, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Rdzanek, Tomasz Blicharski, Janusz Jaroszyński, Marzena Furtak-Niczyporuk, Karina Jahnz-Różyk, **Maciej Niewada**. Time from approval to reimbursement recommendations in healthcare systems with centralized HTA processes. Focus on the Polish HTA agency”. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2416240>.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

udział w opracowaniu koncepcji i metodyki badania, konsultacje merytoryczne podczas zbierania danych, opracowywania analiz, interpretacji wyników a także udziału w redagowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%.

Wkład Anety Mela-Kalickiej w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie koncepcji, metodyki badania, wykonanie, w tym: zbieranie danych, analizę i interpretację wyników oraz redagowanie publikacji a także poprawianie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Anety Mela-Kalickiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników