

ZARZĄDZENIE Nr 1/2010
PREZESA
AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
z dnia 4 stycznia 2010 r.
w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Na podstawie art. 31o ust. 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) zarządza się, co następuje:

§ 1.

Ustala się wytyczne oceny świadczeń opieki zdrowotnej w Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiące załącznik do zarządzenia.

§ 2.

Uchyla się Zarządzenie Dyrektora Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr 21 z dnia 27 marca 2007 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych, utrzymane w mocy zarządzeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr 3/2009 z dnia 12 sierpnia 2009 r. w sprawie utrzymania w mocy części zarządzeń wydanych przez Dyrektora Agencji Oceny Technologii Medycznych działającej na podstawie Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. Nr 10, poz. 53 z późn. zm.).

§ 3.

Zarządzenie wchodzi w życie z dniem podpisania.




Jacek Powalla
radca prawny

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)

1. Informacje wstępne

1.1. Definicja oceny technologii medycznych

Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) to interdyscyplinarna dziedzina wiedzy, służąca podejmowaniu opartych na dowodach naukowych decyzji w zakresie polityki zdrowotnej i praktyki klinicznej. Dyscyplina ta łączy wiedzę z zakresu m.in.: medycyny, epidemiologii, biostatystyki, ekonomii, prawa i etyki. HTA dostarcza naukowych podstaw podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących stosowania i finansowania świadczeń zdrowotnych.

1.2. Zakres oceny technologii medycznych

Pełna ocena technologii medycznej składa się z analiz:

- klinicznej,
- ekonomicznej,
- wpływu na system ochrony zdrowia.

1.3. Cel oceny technologii medycznych

Celem prowadzenia ocen technologii medycznych jest dostarczanie informacji, które są niezbędne do podejmowania decyzji z zakresu polityki zdrowotnej, opartych na racjonalnych podstawach. Mają one służyć dobru pacjentów i zmierzają do zapewnienia bezpieczeństwa zdrowotnego, uzyskania efektów o największej wartości oraz optymalnego wykorzystania dostępnych środków.

Mach

1.4. Cel wytycznych

Celem wytycznych jest wskazanie zasad i podstawowych metod przeprowadzania ocen technologii medycznych, zapewniających wysoką jakość analiz i wiarygodność ich wyników.

1.5. Informacja o autorach i konflikcie interesu

Ocena technologii medycznych wymaga informacji o zleceńodawcy opracowania oraz autorach i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy. Konieczne jest także załączenie przez nich informacji o konfliktach interesów.

12/2018

2. Problem decyzyjny

2.1. Definiowanie problemu

Pierwszym etapem przeprowadzanej analizy jest jasne sprecyzowanie badanej technologii, interwencji diagnostycznej, profilaktycznej lub terapeutycznej, stosowanych w określonej sytuacji klinicznej.

Wymagany jest pełny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO¹:

- populacji, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowanej interwencji (I);
- komparatorów (C);
- efektów zdrowotnych, czyli punktów końcowych badań klinicznych (O).

W przypadku analiz dołączanych do wniosków o finansowanie technologii ze środków publicznych kontekst kliniczny analiz musi odpowiadać opisanemu we wniosku. Należy również wskazać, które technologie i w jakim stopniu mogą zostać zastąpione przez technologię ocenianą.

2.1.1. Populacja

Należy przedstawić charakterystykę docelowej populacji lub populacji, która będzie poddawana ocenianej interwencji. Opis ów powinien obejmować podstawowe informacje o chorobie lub problemie zdrowotnym, z uwzględnieniem historii naturalnej choroby, rokowania i stosowanych obecnie metod diagnostycznych lub terapeutycznych.

Trzeba określić potencjalną liczebność populacji i opisać metodę jej oszacowania oraz uzasadnić ją.

2.1.2. Interwencja

Powinno się scharakteryzować ocenianą interwencję zdrowotną. W przypadku interwencji zarejestrowanej w Polsce należy podać datę rejestracji lub datę pierwszej deklaracji zgodności wyrobu medycznego i zarejestrowane wskazania, porównując je ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie. Dla technologii niezarejestrowanych w Polsce właściwe jest podanie wybranych dat i miejsc ich rejestracji w innych krajach oraz warunków określonych przez instytucje rejestrujące, w szczególności przez EMEA² i FDA³.

¹ PICO – z ang. *population, intervention, comparison, outcome*.

² *European Medicines Agency* – instytucja odpowiedzialna za sprawy dopuszczania do obrotu produktów leczniczych na poziomie centralnym w Unii Europejskiej.

³ *Food and Drug Administration* – instytucja odpowiedzialna za sprawy dopuszczania do obrotu m.in. produktów leczniczych i wyrobów medycznych w USA.

Mah

2.1.3. Komparatory

Analiza kliniczna polega na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji (sposobu postępowania) z wynikami innych interwencji (opcjonalnych sposobów postępowania) stosowanych w docelowej populacji.

Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. Ich wybór powinien być rzetelnie uzasadniony oraz opatrzony źródłami danych.

2.1.4. Efekty zdrowotne

W analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe⁴, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.:

- zgony,
- zachorowania bądź wyleczenia,
- jakość życia,
- działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) i/lub incydenty medyczne⁵.

Punkty końcowe w analizie klinicznej powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W przypadku, kiedy nie odnaleziono badań klinicznych z klinicznie istotnymi dla pacjenta punktami końcowymi, jako wyniki mogą być oceniane surogaty. Zalecane jest wtedy przedstawienie w analizie związku pomiędzy użytymi surogatami a klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

⁴ Istotny klinicznie punkt końcowy mający znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint* – parametr/wynik, którego zmiana pod wpływem leczenia sprawiłaby, że to leczenie będzie pożądanym przez chorych. Odzwierciedlają wpływ leczenia: przedłużający życie, poprawiający samopoczucie chorego bądź pozwalający żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia.

⁵ Pojęcia precyzowane przez ustawę z 20.04.2004 o wyrobach medycznych (Dz. U. nr 93 poz. 896 z 2004 i nr. 64, poz. 565 z 2005), ustawę z 6.09.2001 prawo farmaceutyczne (tekst jednolity Dz. U. nr. 53, poz. 533 z 2004).

W przypadku, kiedy wyniki oceny klinicznej uzyskane są przy użyciu skal lub kwestionariuszy, należy przedstawić informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników.



3. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna dotyczy wyników zdrowotnych ocenianej technologii medycznej. Informuje także o jej skuteczności i bezpieczeństwie w określonej populacji w porównaniu z odpowiednimi komparatorami.

3.1. Dane

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych powinny odbywać się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

3.1.1. Źródła danych

We wstępnej części analizy należy przeprowadzić systematyczne poszukiwanie wszystkich badań klinicznych, które dotyczą rozpatrywanego problemu. Proces wyszukiwania danych i informacji trzeba szczegółowo opisać, aby można było ocenić jego poprawność oraz umożliwić jego powtórzenie w przypadku weryfikacji analizy HTA.

W pierwszej kolejności należy poszukiwać już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w:

- Cochrane Library,
- bazie MEDLINE,
- bazie EMBASE
- bazie Centre for Reviews and Dissemination.

Kolejnym etapem analizy klinicznej powinno być przedstawienie wniosków płynących z odszukanych opracowań wtórnych. Opracowania można również wykorzystać jako źródło informacji o praktyce analitycznej w danym problemie decyzyjnym. Jeżeli nie dostarczą one dostatecznie aktualnej i wyczerpującej informacji, należy poszukiwać odpowiednich badań pierwotnych.

Istotnym warunkiem wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych jest odnalezienie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą porównywanych interwencji i spełniają kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszukiwać należy badań, w których bezpośrednio porównywano badaną technologię z wybranym komparatorem⁶.

Podstawowymi bazami do poszukiwania badań pierwotnych są:

- Medline,
- EMBASE[®],
- Cochrane Library (CENTRAL).

⁶ Ang. *head to head trials*.

Zalecane jest przeszukanie także innych baz informacji medycznych, takich jak:

- BIOSIS Previews[®],
- CINAHL[®] Database,
- PsycINFO[®],
- European Public Assessment Report (EPAR)⁷,
- Health Canada⁸,
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb⁹,
- The Uppsala Monitoring Centre¹⁰,
- Thompson Micromedex^{®11}.

Konieczne jest również sprawdzenie doniesień w źródłach innych niż bazy informacji medycznej, czyli:

- wykorzystanie odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych,
- przegląd rejestrów badań klinicznych,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi.

Należy także rozważyć potrzebę uzyskania dodatkowych informacji. Można to osiągnąć poprzez:

- wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią, nieuwzględnionych w strategii wyszukiwania,
- kontaktowanie się z autorami badań klinicznych,
- wykorzystanie wyszukiwarek internetowych,
- konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o działaniach niepożądanych (tzw. PSUR12).

Powinno się zwrócić uwagę, czy uwzględnienie jedynie takich badań, których wyniki zostały opublikowane, może prowadzić do nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu, ze względu na błąd publikacji^{13,14}.

Dane dotyczące efektywności eksperymentalnej uzyskiwane są przede wszystkim w wyniku systematycznego przeglądu prób klinicznych z grupą kontrolną. Dane odnoszące się

⁷ www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm

⁸ www.hc-sc.gc.ca

⁹ www.lareb.nl

¹⁰ www.WHO-umc.org

¹¹ www.micromedex.com

¹² Ang. *Periodic Safety Update Report*.

¹³ Błąd publikacji jest związany z częstszym publikowaniem w czasopismach naukowych doniesień z badań, w których uzyskano pozytywne wyniki, niż z takich, w których uzyskano wyniki negatywne albo wykazano brak różnic.

¹⁴ Wyniki badań niepublikowanych mogą dostarczyć ważnych danych, należy więc, we współpracy z producentem leku lub sprzętu, którego dotyczy analiza, poszukiwać również takich badań.

do efektywności praktycznej pochodzą z pragmatycznych prób klinicznych¹⁵. Można je również otrzymać z badań obserwacyjnych i baz danych (w tym rejestrów pacjentów), skupiających informacje dotyczące stosowania danej technologii. Dane te powinny być uzyskiwane również w trybie przeglądu systematycznego. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej powinien być opatrzony komentarzem.

3.1.2.Strategia wyszukiwania

Analitik winien opracować strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Zaleca się stosowanie strategii wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. Jedyne w przypadku dużej liczby trafień można zwiększać swoistość przeszukiwania. W przypadku stosowania strategii istotnie różniących się czułością w różnych wyszukiwarkach wymagane jest przedstawienie uzasadnienia takiego postępowania. Kryteria wyszukiwania mogą uwzględniać elementy wybrane spośród następujących (schemat PICOS¹⁶):

- (P) populacja,
- (I) interwencja,
- (C) komparatory,
- (O) punkty końcowe,
- (S) rodzaj badań.

Wyszukiwanie badań pierwotnych powinno dotyczyć publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.

Efektem końcowym wyszukiwania powinno być zgromadzenie wszystkich dostępnych badań i danych odnoszących się do analizowanego problemu klinicznego.

Przedstawienie wyników wyszukiwania powinno opisywać użytą strategię z uwzględnieniem:

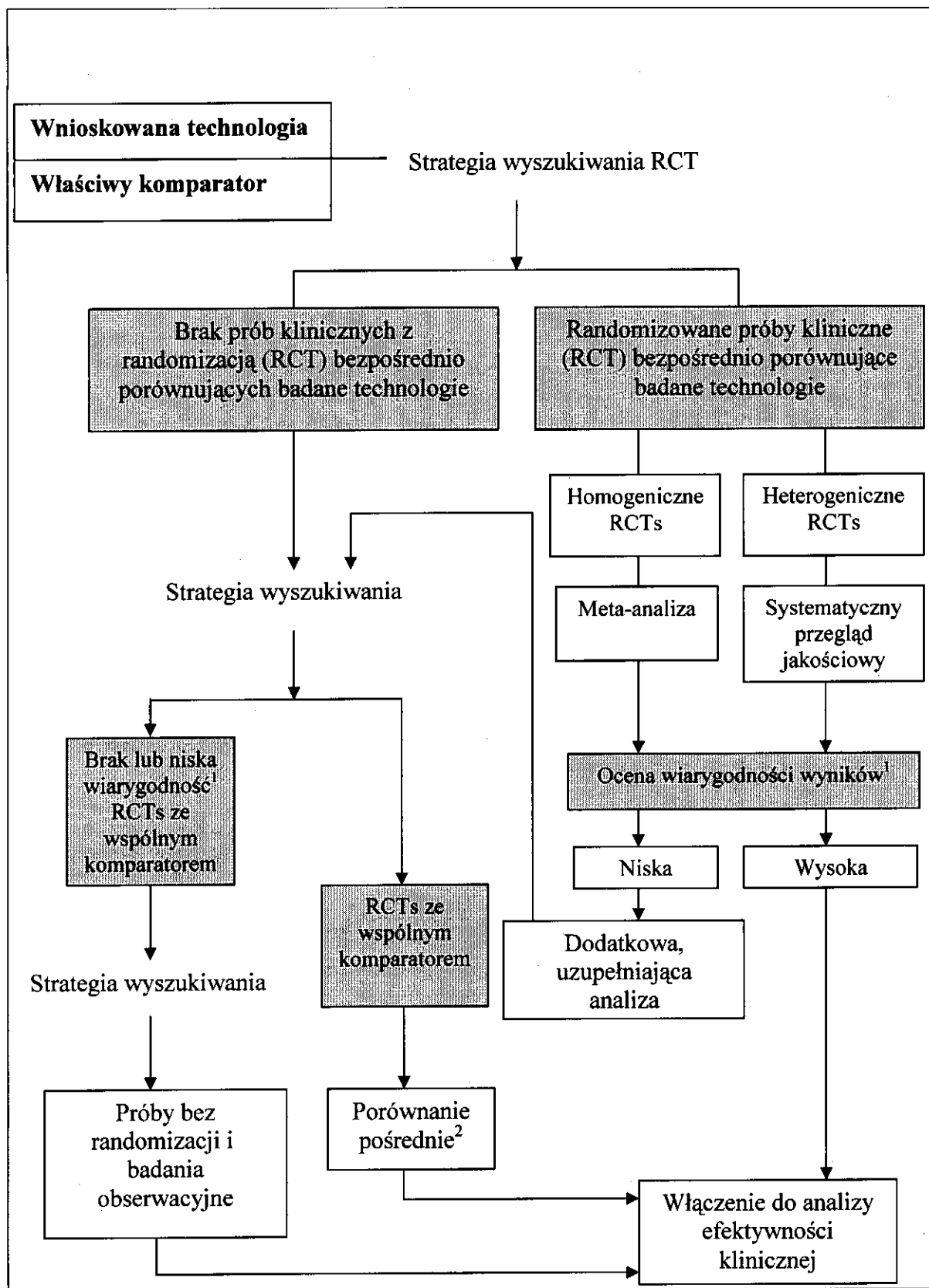
- słów kluczowych i deskryptorów zastosowanych w czasie wyszukiwania,
- użytych operatorów logiki Boole'a,
- użytych filtrów,
- przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem.

3.1.3.Selekcja informacji

Proces weryfikacji, czy odnalezione doniesienia naukowe nadają się do analizy, należy przeprowadzić etapowo. Pierwszy etap obejmuje selekcję na podstawie abstraktów, a dalsze – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Selekcja badań powinna być dokonywana na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączania i wyłączenia. W przypadku dostępności badań o bardzo wysokiej wiarygodności (klinicznej i statystycznej) analiza skuteczności ocenianej technologii może ograniczyć się wyłącznie do nich.

¹⁵ Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *Journal of Chronic Diseases* 1967;20:637-648. Armitage P. Attitudes in Clinical Trials. *Statistics In Medicine* 1998;17:2675-2683.

¹⁶ Ang. *population, intervention, comparison, outcome, study.*



¹ Może dotyczyć całych badań, jak i poszczególnych efektów korzystnych i niekorzystnych (zdarzeń, punktów końcowych ocenianych w badaniach).

² Zalecane metody wykonywania pośrednich porównań badań ze wspólnym komparatorem zależą od użytych miar efektu – w przypadku ilorazów szans zaleca się stosowanie regresji logicznej lub metaregresji, natomiast w przypadku miar, takich jak ryzyka względne, różnica ryzyk, różnica średnich czy stosunek hazardów, zalecanymi metodami są wyrównane pośrednie porównanie Buchera (*adjusted indirect comparison Bucher*) lub metaregresja. W uzasadnionych przypadkach może być stosowana meta-analiza sieciowa (*network meta-analysis*).

P. 166

Na wszystkich etapach selekcja badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego powinna być wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, którzy pracują niezależnie. Należy podać stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Sposób prezentacji stopnia zgodności powinien uwzględniać wymienienie publikacji, co do których istnieje pomiędzy analitykami niezgodność oraz wykaz przyczyn tej niezgodności, a także sposób ostatecznego rozstrzygnięcia. Preferowaną metodą rozstrzygania niezgodności jest uzyskiwanie konsensusu. W odpowiednich miejscach opracowania należy podać inicjały analityków wykonujących poszczególne zadania.

Analiza powinna przejrzysto informować o liczbie dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM¹⁷. Powinno się także przedstawić przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji.

3.1.4. Ocena jakości informacji

Ocena jakości danych pozwala określić ich wiarygodność wewnętrzną¹⁸ i zewnętrzną¹⁹. Ocena informacji w wyszukanych i włączonych do analizy badaniach wymaga rozważenia kilku czynników:

- metodyki poszczególnych badań,
- zagrożenia wiarygodności wyników badań (niedociągnięć metodologicznych) – zalecane jest oszacowanie błędów systematycznych (selekcji, detekcji, przeprowadzenia, utraty), które mogą mieć wpływ na wiarygodność wyników,
- stałości obserwowanych wyników zdrowotnych w poszczególnych badaniach,
- stopnia, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (generalizować) na populację, której ma dotyczyć analiza – należy ocenić podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji (np. problem efektu klasy w przypadku leków), zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi (np. problem zastępczych punktów końcowych czyli surogatów).

Badania eksperymentalne, które dotyczą terapii, należy oceniać w skali Jadad²⁰, a w przypadku badań diagnostycznych – za pomocą QUADAS²¹. Badania obserwacyjne należy oceniać z pomocą kwestionariusza NOS²² rekomendowanego przez Cochrane Non-

¹⁷ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354(9193):1896-1900.

¹⁸ Wiarygodność wewnętrzna dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

¹⁹ Wiarygodność zewnętrzna oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

²⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17(1):1-1.

²¹ Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003;3:25.

Randomized Studies Methods Working Group. Możliwa jest także osobna ocena badań za pomocą zmodyfikowanych skal²³; działanie to wymaga jednak uzasadnienia ich wyboru. Wszystkie skale i kwestionariusze powinny być przedstawione w załącznikach do przeglądu systematycznego.

3.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych

W celu przedstawienia badań należy zestawić w tabelach wszystkie wyniki odnoszące się do określonego problemu klinicznego. Wykaz ten musi zawierać charakterystykę każdego z badań: okres obserwacji, liczbę ośrodków wykonujących, listę sponsorów, liczbę i rodzaj badań, wielkość próby badanej, charakterystykę pacjentów, szczegóły interwencji i uzyskane wyniki oraz inne informacje, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej.

Każde badanie włączone do analizy powinno posiadać zwięzłą ocenę krytyczną (*critical appraisal*), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration²⁴.

Zestawienie powinno być wykonane w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych wg. tab. 1 lub tab. 2 i z podaniem rodzaju włączonego badania.

Tabela 1. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.²⁵

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²⁶ .
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ²⁷ .
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

²² Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

²³ Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7(27).

²⁴ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

²⁵ Modyfikacja własna na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

²⁶ Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

²⁷ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

	III C	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III E	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest ²⁸ .
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest ²⁹ .
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

W odniesieniu do badania eksperymentalnego należy określić przyjęte podejście do testowania hipotezy (*superiority, non-inferiority*).

Tabela 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do diagnostyki.³⁰

Rodzaj badania	Opis
D I	Przegląd systematyczny badań poziomu D II.
D II	Badania kliniczne oceniające dokładność ³¹ metody diagnostycznej, w których zastosowano metodę ślepej próby oraz porównano ocenianą metodę diagnostyczną z testem referencyjnym (złotym standardem) w grupie pacjentów z określonym stanem klinicznym kolejno włączanych do badania.
D III-1	Badania oceniające dokładność metody diagnostycznej, w których zastosowano metodę ślepej próby oraz porównano ocenianą metodę diagnostyczną z testem referencyjnym (złotym standardem) w grupie pacjentów z określonym stanem klinicznym włączanych do badania nie w sposób kolejny.
D III-2	Badania porównujące ocenianą metodę diagnostyczną z testem referencyjnym, które nie spełniają kryteriów poziomu D II i D III-1.
D III-3	Diagnostyczne badania kliniczno-kontrolne.
D IV	Badania opisujące wyniki diagnostyczne, bez zastosowania testu referencyjnego.

²⁸ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

²⁹ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

³⁰ Według Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. August 2005.

³¹ Ang. *accuracy*.

W ostatecznej ocenie wykorzystuje się przede wszystkim odnalezione badania z najwyższego poziomu klasyfikacji. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Gdy dane dotyczące skuteczności pochodzące z kontrolowanych prób klinicznych są ograniczone do wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, powinny być uzupełnione badaniami obserwacyjnymi o dobrej jakości. Wartość materiałów dowodowych na każdym poziomie hierarchii zależy przede wszystkim od jakości metodycznej tych badań oraz spełnienia warunków oceny technologii medycznych.

Plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań winien określać:

- rodzaje informacji wypisywanych z publikacji,
- liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory,
- formularz ekstrakcji danych.

Należy wykonać ilościowe zestawienie danych dotyczących skuteczności (korzystnych wyników) oraz bezpieczeństwa (szkodliwości, czyli niekorzystnych wyników) rozpatrywanej technologii, umieszczając je w jednolitym formularzu tabelarycznym. Zestawienie to powinno uwzględniać dokonaną uprzednio ocenę wiarygodności źródła i jakości danych. W zestawieniu należy ująć klinicznie istotne punkty końcowe (korzystne i niepożądane). Wyniki należy zestawić na podstawie wszystkich odnalezionych w toku przeglądu systematycznego badań poświęconych ocenianym technologiom lub wybranemu problemowi klinicznemu.

3.2. Synteza danych

Synteza wyników służy uzyskaniu informacji oraz określeniu poziomu związanej z nią niepewności oszacowań. Obejmuje ona systematyczny przegląd literatury (z metaanalizą lub bez niej) oraz podsumowanie.

Zalecane jest opracowanie wyników za pomocą metaanalizy. Jeśli nie jest możliwe jej wykonanie, analiza może być ograniczona do przeglądu jakościowego. Krytycznie ocenia się w nim poszczególne badania i przedstawia się ich wyniki w tabelach. Na podstawie omówienia wyników wyciągane są wnioski.

3.2.1. Synteza jakościowa

Zalecane jest przedstawienie lub oszacowanie wyników dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania, które będą uwzględniały przedziały ufności i/lub istotność statystyczną.

Uzyskane wyniki dla punktu końcowego każdego badania powinny być omówione. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników konieczne jest prześledzenie i scharakteryzowanie różnic.

Zestawienie należy przedstawić w formie umożliwiającej porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego. Taki sposób prezentowania służy

wykrywaniu potencjalnych podobieństw lub różnic między włączonymi badaniami, a także między porównywanymi technologiami medycznymi.

Dane liczbowe należy przedstawić w formie tabeli zawierającej:

- wielkość próby dla każdej interwencji,
- wynik w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono osiągnięcie punktu końcowego,
- różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla każdego punktu końcowego w poszczególnych badaniach wraz z podaniem przedziałów ufności i/lub istotności statystycznej dla parametrów ciągłych, zaś parametry względne i bezwzględne – z przedziałami ufności i/lub istotnością statystyczną w przypadku parametrów dychotomicznych.

3.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)

Przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań. Sposób jej oceny i dalszego postępowania powinny być zgodne z wytycznymi Cochrane Collaboration³².

Jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, należy oddzielnie przedstawić wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwych badań. Konieczne jest wówczas osobne przedstawienie wyników badań o najwyższej wiarygodności. Wymagany jest dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów wykluczenia.

3.2.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja)³³. Identyfikacja badań w celu przeprowadzenia porównania pośredniego powinna być oparta na przeglądzie systematycznym. Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. Interpretacja wyników jakichkolwiek porównań pośrednich powinna być bardzo ostrożna. W każdym przypadku przeprowadzania porównania pośredniego jego wyniki powinny być poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości.

Porównania pośrednie mogą być wykonywane i prezentowane niezależnie od porównań bezpośrednich. W przypadku porównań mieszanych, obejmujących zarówno porównania

³² Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

³³ To znaczy badań porównujących bezpośrednio zarówno ocenianą interwencję z trzecią interwencją, jak i badań komparatora z trzecią interwencją.

bezpośrednie, jak i pośrednie, wyniki samych porównań bezpośrednich należy przedstawić osobno i niezależnie od wyników porównania mieszanego.

3.3. Ocena bezpieczeństwa

3.3.1. Cel

Analizę bezpieczeństwa wykonuje się w celu oceny ryzyka stosowania technologii medycznej. Uwzględnia się tu działania niepożądane i incydenty medyczne, także te, które ujawniają się w długich okresach obserwacji i występują rzadko. Wyniki analizy bezpieczeństwa powinny zostać uwzględnione w ocenie technologii medycznych.

Raporty HTA mogą korzystać z danych, którymi dysponują urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMEA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre).

3.3.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. Inny zakres należy przyjąć przy ocenie leków, urządzeń medycznych, procedur medycznych i chirurgicznych, a inny w przypadku oceny testów diagnostycznych. W niektórych przypadkach zakres ten może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, często jednak wymaga rozszerzenia. Ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowania działań niepożądanych generujących duże koszty.

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. W celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, należy wykonać możliwie jak najszerszy przegląd systematyczny (zarówno jeśli chodzi o strategię wyszukiwania, jak i rodzaj włączanych badań). Tego typu przegląd może być niezwykle pracochłonny i wymagać m.in. analizy serii przypadków lub danych pochodzących z rejestrów pacjentów. Obejmuje on także dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci *Periodic Safety Update Reports* (PSUR), jak i urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMEA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre). Dopuszcza się zawężenie oceny bezpieczeństwa poprzez:

- Identyfikację możliwych działań niepożądanych, na podstawie:
 - EPAR (EMA), w szczególności ChPL,
 - analiz FDA.
- Ograniczenie zakresu badań w ocenie bezpieczeństwa, jeżeli podstawą przeglądu są badania typu RCT włączone do analizy skuteczności klinicznej, gdy oceniano w nich wszystkie wybrane do oceny działania niepożądane, okres obserwacji był wystarczająco długi, aby się one ujawniły, i uczestniczyło w nich wystarczająco dużo pacjentów, lub badania RCT były zaprojektowane pod kątem oceny działań niepożądanych (tj. działania niepożądane są w nich istotnym klinicznie punktem końcowym).

Met

Wskazane jest rozszerzenie kryteriów włączenia badań klinicznych do przeglądu o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne – w przypadku gdy odnalezione badania eksperymentalne nie są wystarczające do oceny wcześniej zidentyfikowanych, a w szczególności rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych (czyli gdy warunki w punkcie 2 nie są spełnione).

W każdym z powyższych przypadków należy rozważyć rozszerzenie kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana. Należy uwzględnić także grupę pacjentów, która znajduje się poza wskazaniem podstawowym przy ocenie skuteczności (np. we wskazaniach pozarejestrycyjnych).

Jeżeli konieczna strategia wyszukiwania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej, należy przedstawić oddzielny protokół wyszukiwania.

Przyjęty zakres analizy należy uzasadnić.

3.4. Przedstawienie wyników

Wyniki badań klinicznych powinny być prezentowane za pomocą parametrów względnych³⁴ oraz bezwzględnych³⁵.

Wyniki metaanaliz należy zaprezentować za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu *forest plot*. Należy zapewnić dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku tego działania. Dla każdej metaanalizy trzeba przedstawić wyniki testu heterogeniczności oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników badań klinicznych. Opis opracowanej metaanalizy powinien być zgodny z wytycznymi QUOROM³⁶. Oddzielnie powinno się przedstawić dane do analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny zostać zaprezentowane zgodnie z propozycją GRADE³⁷.

3.5. Ograniczenia i dyskusja

Ograniczenia i dyskusja powinny być wyraźnie oddzielone.

3.5.1. Ograniczenia

W części dotyczącej ograniczeń należy omówić cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych, a także zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego. Trzeba scharakteryzować wszystkie zjawiska, które w istotny sposób wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków. W części tej należy

³⁴ Ryzyko względne, ang. *relative risk*, RR, względne zmniejszenie ryzyka, ang. *relative risk reduction*, RRR, iloraz szans, ang. *odds ratio*, OR.

³⁵ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka, ang. *absolute risk reduction*, ARR; NNT, ang. *number needed to treat*.

³⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896–900.

³⁷ Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.

podkreślić, jaki typ badania klinicznego (*superiority* lub *non-inferiority*) stanowił podstawę opracowania i jakie wynikają z tego ograniczenia, w szczególności jakie to miało znaczenie przy wyborze metody dla analizy farmakoekonomicznej.

3.5.2. Dyskusja

Dyskusja odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście problemu decyzyjnego sprecyzowanego przed przeprowadzeniem analizy i przedstawionego w opracowaniu. W dyskusji podejmuje się polemikę z argumentami potencjalnej krytyki uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków. Należy przedstawić dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników. Należy przedstawić rezultaty innych analiz dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówić uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic.

W dyskusji powinna być omówiona siła dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych, które mają znaczenie dla pacjenta. Jeśli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, omówienie należy uzupełnić krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych.

3.6. Wnioski końcowe i streszczenie

Podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej należy ująć syntetycznie. Głównym elementem winno być przedstawienie wniosków na podstawie zestawienia wyników analizy. Elementem wniosków końcowych może być porównanie efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną.

Wyniki z ich ewentualną interpretacją oraz wnioski powinny być wyraźnie oddzielone. Wnioski winny odnosić się do celu analizy i być bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami. Wnioski w analizie klinicznej powinny odnosić się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie powinny ograniczać się do znamienności statystycznej uzyskanych wyników.

Na początku opracowania należy umieścić streszczenie.

4. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna³⁸ polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej z odpowiednim komparatorem pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych.

4.1. Strategia analityczna

Przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia ekonomicznej analizy technologii medycznej:

Strategia 1. Dostępna jest wiarygodna analiza ekonomiczna, badająca rozważany problem decyzyjny. Możliwe jest wykorzystanie modelu (np. wykonanego w innym kraju, ale odpowiadającego polskiej praktyce), na którym opierała się analiza, oraz danych klinicznych. Zadanie analityczne polega na uwzględnieniu polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów.

Strategia 2. Istnieje aktualna i wiarygodna analiza efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) wykonana za granicą lub w Polsce. Zadaniem analitycznym jest wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o dane pochodzące z tej analizy lub o modelowanie z wykorzystaniem tych danych.

Strategia 3. Wykonanie zarówno analizy efektywności klinicznej, jak i analizy ekonomicznej *de novo*. Po określeniu, w drodze przeglądu systematycznego, efektywności klinicznej, uzyskane dane wykorzystuje się w analizie ekonomicznej.

4.2. Perspektywa

Analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy). Wykonanie dodatkowej analizy z perspektywy społecznej, z wyodrębnieniem kosztów pośrednich, może być uzasadnione, gdy:

- wyniki zdrowotne danej technologii medycznej w istotnym stopniu dotyczą nie tylko samego chorego, ale również innych członków społeczeństwa (np. rodziny, opiekunów),
- pożądanym następstwem analizy ekonomicznej jest optymalna alokacja zasobów na poziomie społecznym.

Perspektywa społeczna jest wskazana, gdy autor raportu HTA uważa ją za istotną w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu technologii.

4.3. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

³⁸ Nazywana też analizą opłacalności.

W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność. Spełnienie tego warunku może oznaczać konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych dostarczających danych pierwotnych. W tym przypadku analiza powinna składać się z danych pierwotnych oraz modelowania, a wyniki krótko- i długoterminowe należy przedstawiać oddzielnie. W przypadku nieprzyjęcia takiego horyzontu należy podać uzasadnienie.

4.4. Technika analityczna

Analiza ekonomiczna technologii medycznej standardowo stanowi porównawczą ocenę zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania efektu klinicznego. W ocenie tej można się posłużyć różnymi technikami (typami analizy):

- analiza kosztów-efektywności³⁹,
- analiza kosztów-użyteczności⁴⁰,
- analiza minimalizacji kosztów⁴¹,
- analiza kosztów-konsekwencji⁴²,
- analiza kosztów-korzyści⁴³.

Wyboru metody analitycznej dokonuje się w zależności od identyfikowanych i mierzonych wyników zdrowotnych, przy czym wybór należy zawsze uzasadnić.

Analiza ekonomiczna w ramach raportu HTA standardowo powinna składać się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności; przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi analizę kosztów-efektywności należy zastąpić analizą minimalizacji kosztów.

Nie rekomenduje się wykorzystywania analizy kosztów-korzyści jako metody podstawowej.

Wybór jednej metody nie wyklucza użycia innej jako uzupełniającej, jeśli przeprowadzający badanie uzna to za celowe.

4.4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji oznacza tabelaryczne przedstawienie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla:

- konsekwencji zdrowotnych,

³⁹ Ang. *cost-effectiveness analysis*, w polskiej literaturze nazywana też analizą efektywności kosztów; należy pamiętać, iż analizowana jest w niej efektywność kliniczna a nie ekonomiczna.

⁴⁰ Ang. *cost-utility analysis*, w polskiej literaturze nazywana też analizą użyteczności kosztów; należy pamiętać, iż analizowana jest w niej zdrowotna a nie ekonomiczna użyteczność interwencji.

⁴¹ Ang. *cost minimisation analysis*.

⁴² Ang. *cost-consequences analysis*, w polskiej literaturze nazywana też analizą kosztów i konsekwencji.

⁴³ Ang. *cost-benefit analysis*, w polskiej literaturze określana też jako analiza wydajności kosztów.

- zużycia zasobów,
- kosztów jednostkowych.

W procesie porównywania technologii konieczne jest wskazanie źródła zamieszczanych danych.

4.4.2. Analiza kosztów-efektywności

Analiza kosztów-efektywności polega na porównaniu kosztów i wyników zdrowotnych alternatywnych technologii medycznych, przy czym wyniki muszą być wyrażone w tych samych jednostkach naturalnych (takich jak liczba zdarzeń niekorzystnych, których uniknięto, czas wolny od objawów choroby, zyskane lata życia). Jej celem jest stwierdzenie, jakiej różnicy kosztów porównywanych technologii odpowiada różnica wyniku zdrowotnego. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności⁴⁴ stanowi stosunek różnicy kosztów do różnicy wyniku zdrowotnego.

4.4.3. Analiza kosztów-żyteczności

Analizę kosztów-żyteczności powinno się stosować, gdy:

- zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii (programów zdrowotnych),
- porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie.

Wartości użyteczności stanów zdrowia można poszukiwać w oparciu o dane z publikowanych badań. Dopuszczalne jest przeprowadzenie pomiaru jakości życia w populacji chorych lub pomiaru preferencji w populacji ogólnej. Warunkiem jest tu zachowanie standardów uznanych w piśmiennictwie i przedstawienie szczegółowego opisu zastosowanych metod.

W przypadku opierania się na danych publikowanych należy zwrócić uwagę na różnorodność wartości użyteczności w poszczególnych badaniach. Należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej. Powinno się uzasadnić wybór zestawu użyteczności i scharakteryzować metody zastosowane przez autorów badania. Należy dokonać przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (<https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>) pod kątem innych wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia, a odnalezione wartości skrajnie wykorzystać w analizie wrażliwości.

Pomiar preferencji dla potrzeb oceny użyteczności możliwy jest przez zastosowanie pośrednich lub bezpośrednich metod pomiaru preferencji. Zalecane jest wykorzystanie pośrednich metod pomiaru preferencji – zwalidowanych kwestionariuszy w języku polskim. W przypadku pomiaru preferencji przy zastosowaniu kwestionariusza EuroQol (EQ-5D) zaleca się wykorzystanie polskiego zestawu norm użyteczności, uzyskanego za pomocą metody „handlowania czasem”⁴⁵.

⁴⁴ Ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER.

⁴⁵ Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 2009 (w druku)

Nie wyklucza się wykorzystania bezpośredniego pomiaru preferencji, jeżeli wymaga tego temat opracowania. Wykonanie pomiaru użyteczności wymaga uzasadnienia wyboru narzędzia, szczegółowej charakterystyki populacji oraz opisu zastosowanych metod.

Należy dążyć do tego, aby wagi użyteczności przyjęte w analizie, oparte na piśmiennictwie bądź pochodzące z badań własnych, były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru.

4.4.4. Analiza minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych programów zdrowotnych) są równe. W takim przypadku analiza polega tylko na porównaniu kosztów.

4.5. Modelowanie

Sytuacje, w których zalecane jest przeprowadzenie modelowania, to:

- potrzeba ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej,
- potrzeba przełożenia efektywności eksperymentalnej (tzn. wyników pośrednich, wyrażonych w skali specyficznej dla badanej choroby) na wyniki końcowe użyteczności (np. zyskane lata życia, zyskane QALY),
- konieczność oceny wyników w rzeczywistej praktyce, gdy dostępne są jedynie wyniki badań eksperymentalnych, oraz przenoszenie wyników uzyskanych w jednym kraju do innego,
- synteza porównawcza pośrednia, jeśli brak odpowiednich badań bezpośrednich,
- dostarczanie wartości szacowanych, gdy brak jest pomiarów bezpośrednich,
- wstępna ocena i planowanie badań,
- wczesna faza rozwoju nowej technologii, gdy brak jest wszechstronnych badań.

Jeśli konieczne jest modelowanie, należy przedstawić strukturę modelu. Założenia modelu powinny być jawne, dobrze uzasadnione i testowane w analizie wrażliwości. Jeśli w modelu ekstrapoluje się dane poza horyzont czasowy badań pierwotnych, należy zanalizować scenariusze: optymistyczny, pesymistyczny i neutralny.

Tabela 3. Zasady dobrej praktyki modelowania i wytyczne krytycznej oceny modeli.

<i>Przedmiot oceny</i>	<i>Zasady dobrej praktyki</i>	<i>Pytania krytycznej oceny</i>
Struktura modelu		
Stany zdrowia	Struktura modelu powinna być tak prosta, jak to możliwe, ale jednocześnie musi odpowiadać problemowi decyzyjnemu i musi być zgodna z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby oraz związków przyczynowo-skutkowych między zmiennymi. Brak danych nie uzasadnia eliminowania stanów lub upraszczania modelu.	Czy jasno zdefiniowano problem decyzyjny, kontekst i perspektywę? Czy opisano istotne szczegóły przebiegu modelowanej choroby? Czy opisano i uzasadniono założenia modelu? Czy uzasadniono wybór stanów w modelu? Jeśli tak, to czy jest on zgodny z wiedzą na temat choroby? Czy pominięto istotne stany zdrowia?
Komparatory	W modelu należy uwzględnić komparatory zdefiniowane w niniejszych wytycznych, szczególnie stosowane aktualnie w praktyce.	Czy określono komparatory? Czy obejmują one cały zakres uzasadnionych i możliwych do zrealizowania w modelu opcji?
Horyzont czasowy	Horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii.	Czy określono horyzont czasowy badania? Jeśli tak, czy jest on odpowiedni do analizowanej sytuacji?
Długość cykli (jeśli używa się modelu Markowa)	Cykl powinien być najkrótszym przedziałem czasowym, w którym oczekuje się zmian badanych parametrów, odpowiadającym charakterystyce procesu chorobowego.	Czy określono długość cykli w modelu? Czy uzasadniono długość cykli? Jeśli tak, to czy odpowiada ona procesowi chorobowemu?
Dane wejściowe modelu		
Identyfikacja danych wejściowych	W modelu należy wykorzystać najlepsze dostępne dane. Dla uzyskania kluczowych danych wejściowych modelu należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury. Należy przedstawić dowody, że taki przegląd został przeprowadzony, lub uzasadnić jego brak. Jeśli źródłem danych są opinie ekspertów, należy opisać metody ich uzyskania.	Czy w modelu przedstawiono źródła danych? Czy zastosowano prawidłowe metody wyszukiwania źródeł danych? Czy określono zakres zmienności parametrów? Czy istnieją przesłanki sugerujące wybiórcze wykorzystywanie danych? Jeśli wartości niektórych parametrów oszacowano na podstawie opinii ekspertów, to czy opisano sposób, w jaki je uzyskano (np. kryteria doboru ekspertów, ich liczbę, sposób uzyskiwania informacji)?
Modelowanie danych	W modelowaniu danych należy stosować ogólnie akceptowane metody biostatystyczne i epidemiologiczne.	Czy opisano metody użyte do modelowania danych? Czy spełnione są ogólnie akceptowane kryteria metod biostatystycznych i epidemiologicznych?

Map

<i>Przedmiot oceny</i>	<i>Zasady dobrej praktyki</i>	<i>Pytania krytycznej oceny</i>
Włączanie danych do modelu	Jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyki populacji muszą być w całym modelu wzajemnie zgodne. Akceptowana jest zarówno symulacja deterministyczna, jak i probabilistyczna. W celu wyregulowania zależnych od czasu oszacowań należy użyć korekty połowy cyklu.	Czy jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyka populacji są w modelu wzajemnie zgodne? Czy zastosowano korektę połowy cyklu?
Analiza wrażliwości		
Analiza wrażliwości	Każdy model musi zawierać analizę wrażliwości kluczowych parametrów oraz uzasadnienie analizowanego zakresu zmienności tych parametrów.	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów? Czy uzasadniono zakres zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości?
Walidacja modelu		
Walidacja wewnętrzna	W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu należy model systematycznie testować, np. sprawdzić, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyska się oczekiwane wyniki, analizować kod programu pod kątem błędów syntaktycznych lub testować powtarzalność przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Jeśli istnieją zewnętrzne (niezależne od użytych w modelu) źródła danych wejściowych i wyjściowych, model powinien być kalibrowany.	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?
Walidacja konwergencji	Model należy porównać z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu i w przypadku różnic w wynikach wyjaśnić ich przyczynę.	Czy zidentyfikowano inne modele dotyczące tego samego problemu? Jeśli tak, czy porównano ich wyniki i w przypadku różnic wyjaśniono ich przyczynę?
Walidacja zewnętrzna	Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją).	Czy zidentyfikowano odpowiednie badania, których wyniki można porównać z wynikami modelu? Czy przeprowadzono porównanie wyników? Czy stwierdzono różnice i wyjaśniono ich przyczyny?

4.6. Ocena wyników zdrowotnych

Analiza ekonomiczna zmierza do oceny rzeczywistych konsekwencji stosowania danej technologii w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Należy dążyć do oceny efektywności praktycznej (tzn. wyników uzyskiwanych w warunkach odpowiadających rzeczywistej praktyce), a nie efektywności eksperymentalnej (wyników uzyskiwanych w warunkach kontrolowanych prób klinicznych). Należy oddzielnie przedstawić i ocenić wiarygodność danych dotyczących efektywności praktycznej i efektywności eksperymentalnej. W codziennej praktyce rzadko uzyskuje się takie efekty, jak w zoptymalizowanych warunkach próby klinicznej (eksperymentu klinicznego). Stąd też wyniki efektywności praktycznej pochodzące z badań obserwacyjnych są lepsze od wyników eksperymentalnych ocenianych w przeglądzie systematycznym, które należy traktować z dużą

Handwritten signature

ostrożnością. W przypadku wykorzystywania ich do celów analizy ekonomicznej należy przedstawić argumenty przemawiające za ich wiarygodnością.

Niekiedy, zwłaszcza w przypadku nowych technologii, dostępne są tylko dane o efektywności eksperymentalnej. W celu ekstrapolacji tych danych do warunków rzeczywistej praktyki oraz zbadania, jak różne wzajemne relacje efektywności eksperymentalnej i praktycznej wpływają na końcowe wnioski analizy, należy – poza wykonaniem standardowej analizy w oparciu o efektywność eksperymentalną – przeprowadzić modelowanie i analizę wrażliwości. Trzeba przy tym zwrócić uwagę, że efektywność rzeczywista jest w znaczącej większości przypadków niższa od efektywności eksperymentalnej – przyjęcie innych założeń w modelowaniu wymaga mocnego oparcia w dowodach naukowych lub musi wynikać ze spójnego wywodu logicznego.

4.7. Ocena kosztów

W ekonomicznej analizie technologii medycznych należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej. Perspektywa i horyzont czasowy badania kosztów muszą być takie same, jak horyzont czasowy i perspektywa oceny wyników klinicznych. Z wyborem perspektywy i horyzontu czasowego ściśle związane są następane etapy, w których identyfikuje się kategorie rozpatrywanych w badaniu kosztów oraz definiuje się sposób ich pomiaru i oceny.

4.7.1. Kategorie kosztów

W analizie należy wyróżnić:

- koszty bezpośrednie medyczne,
- koszty bezpośrednie niemedyczne,
- koszty pośrednie.

W przypadku perspektywy społecznej uwzględnia się wszystkie ww. kategorie kosztów. Należy oddzielnie przedstawić wyniki z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich oraz z uwzględnieniem tylko kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w systemie opieki zdrowotnej.

4.7.2. Identyfikacja zużytych zasobów

Identyfikacja zużytych zasobów wiąże się z koniecznością określenia, które zasoby są odpowiednie dla badanego problemu (choroby, interwencji). Zaleca się dokładny opis danej technologii, który określi, jakie zasoby należy uwzględnić w analizie. Następnie proponuje się podjęcie decyzji, które elementy powinny być mierzone i oceniane oddzielnie. W celu zidentyfikowania zasobów mających największy wpływ na koszt całkowity i inkrementalny należy przeprowadzić analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości służy również wskazaniu tych kosztów, które powinny być mierzone i oceniane oddzielnie, szczegółowo (metodą mikrokosztów⁴⁶), oraz tych, dla których wystarczająca jest metoda kosztów ogólnych⁴⁷.

⁴⁶ Metoda mikrokosztów (*micro-costing*) opiera się na szczegółowych danych o wszystkich zasobach zużytych w danej interwencji; często wiąże się z gromadzeniem danych pierwotnych.

Mark

4.7.3. Pomiar zużytych zasobów

Pomiaru zużycia zasobów można dokonać na dwa sposoby: albo gromadząc dane pierwotne w ramach odpowiednio zaplanowanego badania, albo wtórnie – z wykorzystaniem istniejących baz danych.

Wybór źródeł danych zależy od wymaganego stopnia szczegółowości analizy. Powinien się opierać na następujących kryteriach:

- perspektywa analizy,
- udział danego składnika w koszcie całkowitym lub inkrementalnym,
- dostępność danych,
- równowaga między wiarygodnością wewnętrzną i zewnętrzną.

Zaletą pierwotnych danych o zużytych zasobach jest duża dokładność, wadami – czasochłonność i pracochłonność ich pozyskania. Niedogodność stanowi także to, że dane gromadzone w ramach badania klinicznego zawierają także informacje o zasobach, których zużycie indukowane jest protokołem badania. Dane wtórne, np. z krajowych rejestrów, charakteryzuje na ogół duża wiarygodność zewnętrzna. Zdarza się, że są one niekompletne, ponieważ w takich bazach mogą nie zostać uwzględnione wszystkie istotne rodzaje zasobów.

Do pomiaru zużytych zasobów może być wykorzystana metoda mikrokosztów, jak i kosztów ogólnych, różniące się precyzją oceny użytych zasobów. W jednej analizie można też zastosować obie metody. Im większy jest wpływ danego składnika kosztów na wartość całkowitą lub inkrementalną, tym większa powinna być precyzja jego oszacowania. Metoda mikrokosztów jest więc bardziej odpowiednia dla interwencji i zdarzeń zachodzących w terażniejszości. Metoda kosztów ogólnych jest akceptowalna, gdy użycie dokładniejszej metody mikrokosztów nie wpłynie znacząco na wynik analizy. Precyzja ma zazwyczaj mniejsze znaczenie w obliczaniu kosztów, które będą poniesione w przyszłości.

4.7.4. Ustalenie kosztów jednostkowych

Koszty jednostkowe muszą być określone zgodnie z perspektywą analizy. Możliwe jest zastosowanie następujących sposobów monetarnej oceny zużytych zasobów:

- korzystanie z listy standardowych kosztów,
- wykorzystanie wcześniej opublikowanych badań,
- korzystanie z lokalnych taryfikatorów opłat,
- bezpośrednia kalkulacja.

Wybór metody monetarnej oceny jednostek zużytych zasobów należy uzależnić od wybranej metody pomiaru zużytych zasobów⁴⁸.

Jeżeli korzysta się z listy standardowych kosztów, jeśli taka została opublikowana, dla jednostek zużytych zasobów, mających znaczący udział w koszcie całkowitym lub

⁴⁷ Metoda kosztów ogólnych (*gross-costing*) opiera się na bardziej zagregowanych danych o zużytych zasobach. Charakterystycznymi cechami metody kosztów ogólnych są: prostota, praktyczność i (zamierzona) niewrażliwość na szczegóły specyficzne dla miejsca lub charakterystyki pacjenta.

⁴⁸ Na przykład nie ma sensu dokonywać oceny monetarnej zużytych zasobów za pomocą bezpośredniej kalkulacji, jeśli przy pomiarze zużytych zasobów korzystano z narodowych rejestrów.

inkrementalnym, może być niezbędne zastosowanie bardziej precyzyjnych metod, np. bezpośredniej kalkulacji kosztu jednostkowego.

Wykorzystywanie lokalnych taryfikatorów opłat jest wskazane szczególnie wtedy, gdy badana interwencja jest dostępna tylko w instytucji opieki zdrowotnej określonego typu. Lista opłat obejmuje dużą liczbę procedur i świadczeń, dane są dostępne dla badacza bez dodatkowych nakładów pracy i wydatków. Często jest to najlepsza i jedyna dostępna metoda, ale opłaty nie zawsze odpowiadają rzeczywistym kosztom. Wykorzystanie opłat jest metodą z wyboru w przypadku analiz opłacalności przeprowadzanych z perspektywy płatnika publicznego. W pozostałych przypadkach analityk powinien określić relację pomiędzy opłatami a rzeczywistymi kosztami badanych interwencji.

Bezpośrednia kalkulacja kosztów jednostkowych jest metodą najbardziej pracochłonną. Używana jest do oceny jednostek zasobów, które mają szczególny wpływ na koszt całkowity lub inkrementalny, oraz gdy nie ma danych pochodzących z innych źródeł.

Decydując się na bezpośrednią kalkulację, należy dokonać wyboru:

- specyficznego środowiska,
- metody kalkulacji (albo „z góry w dół” albo „z dołu do góry”),
- metody alokacji kosztów (np. kosztów z innych oddziałów szpitalnych, budynków, ogólnego wyposażenia oraz kosztów stałych).

Ponieważ koszty jednostkowe mogą być różne, w zależności od świadczeniodawcy, na kalkulację kosztów istotnie wpływa wybór ośrodka. Zaleca się gromadzenie danych o kosztach jednostkowych z wystarczającej liczby ośrodków realizujących dany typ świadczenia o różnym poziomie referencyjności (lub z wszystkich ośrodków realizujących dany typ świadczenia). Należy także przeprowadzić analizę wrażliwości w oparciu o stwierdzone różnice kosztów. Prezentacja kosztów powinna uwzględniać zarówno miary tendencji centralnej, jak i miary rozrzutu, dla całości wyników i dla poszczególnych poziomów referencyjnych.

Kalkulacja kosztów jednostkowych za pomocą metody „z góry w dół” obejmuje głównie dane finansowo-administracyjne pochodzące od świadczeniodawcy. Metoda ta może być zastosowana w przypadku, gdy świadczenia z danego oddziału charakteryzują się wysokim stopniem jednorodności. Można wtedy wykorzystać dane uzyskane bezpośrednio z działu finansowego dotyczące kosztów personelu, materiałów medycznych oraz rocznej liczby osobodni w danym oddziale, w celu skalkulowania kosztu jednego osobodnia. W przypadku, gdy świadczenia w danym oddziale nie są jednorodne, bardziej odpowiednia jest metoda „z dołu do góry”. Jednostkowy koszt świadczenia określa się na podstawie pomiaru rzeczywistego zużycia materiałów, urządzeń oraz czasu pracy personelu, poświęcanego na wykonanie danej procedury u jednego chorego. Wadą metody „z dołu do góry” jest czasochłonność oraz to, że badacz nie zawsze ma możliwość dokonania bezpośrednich szczegółowych pomiarów. W praktyce najczęściej używa się kombinacji obu opisanych metod.

Alokacji kosztów z innych oddziałów, kosztów budynków, ogólnego wyposażenia oraz kosztów stałych należy dokonywać metodą alokacji bezpośredniej⁴⁹.

⁴⁹ Metoda ta polega na zidentyfikowaniu oddziałów bezpośrednio służących pacjentom (takich jak oddział chirurgiczny) i oddziałów pomocniczych (takich jak kuchnia, dział finansowy), przypisaniu kosztów oddziałów pomocniczych najpierw oddziałom bezpośrednio służącym pacjentom, a następnie alokowaniu kosztów pomiędzy produktami tych oddziałów.

Zalecane jest użycie standardowych wartości do kalkulacji niektórych kosztów jednostkowych⁵⁰. Ich zastosowanie może zmniejszyć różnice w oszacowaniu tych kosztów.

Utratę produktywności spowodowaną chorobą lub przedwczesną śmiercią zaleca się szacować przy zastosowaniu metody kapitału ludzkiego (np. w oparciu o średnie zarobki)⁵¹.

4.8. Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości – 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.9. Przedstawianie danych

Wszystkie dane, wraz z miarami rozrzutu, powinny być przedstawione w sposób przejrzysty, w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych. W analizach probabilistycznych należy zdefiniować i uzasadnić rozkład zmiennych wejściowych. Wymagane są opis i uzasadnienie metody gromadzenia i analizy danych. Formularze użyte do gromadzenia danych powinny być dołączone do raportu jako załączniki.

4.10. Przedstawianie wyników

Wyniki analizy ekonomicznej powinny być przedstawione w postaci:

- całkowitych wyników klinicznych i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii,
- inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (w sytuacji dominacji lub rozszerzonej dominacji).

Sposób przedstawienia powinien być tak przejrzysty, aby zapewnić zarówno prawidłową interpretację analizy, jak i możliwości odtwarzania i wykorzystania danych w przyszłości.

Należy przedstawić również wyniki analizy szczególnych podgrup populacji, o ile taka analiza została przeprowadzona. Powinna ona wskazywać, czy i o ile oceniana technologia może być bardziej opłacalna w podgrupach niż w całej analizowanej populacji.

4.11. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników

Niezbędnym elementem prezentacji wyników analizy ekonomicznej jest analiza wrażliwości, stanowiąca odniesienie do problemu niepewności wyników oceny klinicznej i ekonomicznej.

⁵⁰ Standardowymi wartościami są na przykład: liczba dni pracy w ciągu roku oraz średnie roczne zarobki, roczna liczba godzin pracy zatrudnionych w tym sektorze opieki zdrowotnej i ich roczne zarobki, średnia odległość do szpitala (służąca do kalkulacji kosztów transportu), stopa dyskontowania, stopa inflacji.

⁵¹ Według www.aodgp.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-pubs-pharmpac-glossary-glossh.htm

Niepewność wyników jest rezultatem braku niektórych danych, niedostatecznej precyzji oszacowania wartości, kontrowersji dotyczących metodyki. Analiza wrażliwości umożliwia odniesienie się do problemu uogólnienia wyników analizy, czyli bada, czy i w jakim zakresie wyniki oparte na pomiarach w danej próbie populacji chorych i/albo specyficznym kontekście są prawdziwe w całej populacji i/albo innym kontekście.

Analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe.

Analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej. Prosta analiza wrażliwości⁵² ocenia wpływ na wniosek końcowy zmiany wartości jednej zmiennej⁵³ lub kilku zmiennych⁵⁴. Analiza graniczna⁵⁵ wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy. Analiza wartości skrajnych⁵⁶ ocenia wpływ przyjęcia przez jedną lub kilka zmiennych wartości minimalnych lub maksymalnych (analiza najbardziej pesymistycznych i najbardziej optymistycznych scenariuszy). Analiza probabilistyczna⁵⁷ uwzględnia prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych wartości z zakresu zmienności danego parametru.

Konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej.

W analizie wrażliwości należy:

- zidentyfikować niepewne (obciążone błędem oszacowania) parametry,
- określić zakres zmienności niepewnych parametrów,
- obliczyć wyniki analizy przy założeniu określonej zmienności niepewnych parametrów.

Zakres zmienności parametrów powinien być określony na podstawie przeglądu literatury, opinii ekspertów lub w oparciu o przedziały ufności wokół średniej. Można też założyć prawdopodobny zakres zmienności parametrów. W analizach probabilistycznych należy zdefiniować i uzasadnić rozkład zmiennych zastosowany do oceny niepewności parametrów wejściowych.

Wyniki analizy wrażliwości zaleca się przedstawiać w formie tabelarycznej i graficznej.

4.11.1. Ocena niepewności wyników

Niepewność inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności lub kosztów użyteczności powinna być oszacowana przy użyciu odpowiednich metod statystycznych.

Można przeprowadzić analizę probabilistyczną metodami analitycznymi lub metodą Monte Carlo. Należy przy tym zdefiniować i uzasadnić rozkłady zmiennych będących parametrami modelu. Jeśli wpływ niektórych niepewności parametrów na wynik jest pomijany, należy to uzasadnić.

⁵² Ang. *simple sensitivity analysis*.

⁵³ Analiza jednokierunkowa, ang. *one-way sensitivity analysis*.

⁵⁴ Analiza wielokierunkowa, ang. *multi-way sensitivity analysis*.

⁵⁵ Ang. *threshold analysis*.

⁵⁶ Ang. *extreme values analysis*.

⁵⁷ Ang. *probabilistic sensitivity analysis*.

Rozkład możliwych wyników modelu, będący rezultatem analizy probabilistycznej, powinien być przedstawiony graficznie w układzie współrzędnych koszt–efektywność, koszt–użyteczność. Na podstawie tego rozkładu, o ile to możliwe, należy określić średnią i przedziały ufności ICER (np. 95%) lub przedstawić w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego *Net Monetary Benefit* (NMB)⁵⁸.

Wybór metod powinien być opisany i uzasadniony, a ich założenia zbadane.⁵⁹

Zaleca się przedstawić wyniki analizy niepewności w postaci stosownych wykresów i diagramów.

4.12. Obszary potencjalnych rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową

4.12.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego

Niekiedy we włączonych do części klinicznej na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia badaniach nie są oceniane twarde punkty końcowe, np. prawdopodobieństwo udaru mózgu, lecz np. redukcja ciśnienia tętniczego. Zaleca się wówczas – mając na uwadze, że analizy powinny odnosić się do mierników wspólnych dla wszystkich technologii medycznych, takich jak jakość życia lub czas trwania życia – w części kosztowej dokonać transkrypcji danych dotyczących surogatów na prawdopodobieństwa wystąpienia istotnych klinicznie punktów końcowych (o ile istnieje wiarygodna metoda transkrypcji).

Najwyższą wiarygodność wewnętrzną posiadają badania dotyczące efektywności eksperymentalnej. Stąd też tego typu doniesienia są w przeważającej większości włączane do przeglądu systematycznego. Należy zwrócić uwagę, że efektywność rzeczywista jest w znaczącej większości przypadków niższa od efektywności eksperymentalnej. Przyjęcie innych założeń w analizie ekonomicznej wymaga uzasadnienia w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny. W przypadku części kosztowej raportu istotną wagę przywiązuje się do badań efektywności praktycznej (badania postmarketingowe, IV fazy, rejestry pacjentów). Dlatego w celu zminimalizowania rozbieżności między analizami zaleca się przeprowadzenie w części klinicznej systematycznego przeglądu również takich badań. Jednakże należy zwrócić uwagę, by kluczową częścią analizy był przegląd badań o najwyższej wiarygodności.

4.12.2. Prezentacja zdarzeń w czasie

Zdarza się, że w badaniach włączonych do części klinicznej, na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia, okres obserwacji jest krótki (co ma często miejsce w badaniach o najwyższej wiarygodności wewnętrznej), a ekstrapolacja z krótkiego horyzontu badań klinicznych jest niewiarygodna lub może być obciążona znacznym błędem. Uzasadnione jest

⁵⁸ Zysk netto (*Net Monetary Benefit*, NMB) to dodatkowy efekt uzyskany dzięki zastosowaniu nowej terapii, wyrażony w jednostkach monetarnych, minus dodatkowy koszt, jaki związany jest z nową terapią. Za: Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998; 18: S68–S80.

⁵⁹ (1) O'Brien BJ, Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002; Vol 11(6): 455–468.

(2) Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*. 1999; 18: 3245–62.

wówczas przeprowadzenie w części klinicznej raportu dodatkowego przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych z dłuższym horyzontem czasowym, a w części kosztowej – raportu dyskusji dotyczącej ograniczeń, jakie niesie ze sobą wykorzystanie obydwu metod i uzasadnienie wyboru jednej z nich.

4.12.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników

Jeśli analiza ekonomiczna polega na adaptacji modelu już istniejącego, należy zauważyć, że dane, na których oparty jest model, mogą nie być dostępne w przeglądzie systematycznym. W celu zapewnienia możliwie najwyższej wiarygodności, zalecane jest więc przeprowadzenie systematycznego wyszukiwania danych dla kluczowych parametrów modelu.

4.13. Ograniczenia i dyskusja

Ograniczenia i dyskusja powinny być wyraźnie oddzielone.

4.13.1. Ograniczenia

W części dotyczącej ograniczeń należy omówić wszystkie cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego. Trzeba scharakteryzować wszystkie te zjawiska, które w istotny sposób wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków.

4.13.2. Dyskusja

Dyskusja odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście problemu decyzyjnego, sprecyzowanego przed przeprowadzeniem analizy i przedstawionego w opracowaniu. W dyskusji podejmuje się polemikę z argumentami potencjalnej krytyki uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków. Należy więc przedstawić dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników. Trzeba przedstawić wyniki innych analiz dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówić uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia ewentualnych różnic.

4.14. Wnioski końcowe i streszczenie

Podstawowe wnioski wypływające z analizy ekonomicznej należy ująć syntetycznie.

Należy wyraźnie oddzielić wyniki, z ich ewentualną interpretacją, oraz wnioski. Wnioski winny odnosić się do celu analizy i być bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami. W analizie ekonomicznej wnioski powinny odnosić się do granic opłacalności oraz istotności różnic w opłacalności porównywanych opcji.

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu decyzji o finansowaniu lub niefinansowaniu rozważanej technologii medycznej na system opieki zdrowotnej w Polsce powinna ocenić wszystkie zasadnicze, możliwe i prawdopodobne jej następstwa.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia obejmuje analizę wpływu na budżet oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

5.1. Analiza wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet określa konsekwencje finansowe wprowadzenia ocenianej technologii medycznej w polskim systemie opieki zdrowotnej.

W przypadku braku precyzyjnych danych dla Polski, najważniejsze dane wstępne powinny być poddane ocenie wielokierunkowej.

5.1.1. Populacja

W analizie wpływu na budżet populację badaną stanowią wszyscy chorzy, u których dana technologia medyczna może być zastosowana. Badana populacja definiowana jest na podstawie zarejestrowanych dla danej technologii wskazań. Należy również brać pod uwagę lokalne restrykcje dotyczące możliwości stosowania technologii medycznej poza zarejestrowanymi wskazaniami, indukowane zapotrzebowanie (np. pewien odsetek chorych dotychczas „nieleczonych” będzie stosował daną technologię, ponieważ jest skuteczniejsza i ma wyższy profil bezpieczeństwa), stopień wdrażania nowej technologii na przestrzeni rozpatrywanego czasu oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych metod. W przeciwieństwie do analizy efektywności klinicznej i analizy ekonomicznej, w których populacja badana jest zamknięta (kohorta chorych jest definiowana na początku i w danym horyzoncie czasowym wszyscy włączeni chorzy pozostają w badanej populacji), w analizie wpływu na budżet populacja badana jest otwarta. Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do populacji, albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. W niektórych przypadkach, gdy technologia dotyczy ściśle określonej grupy chorych, analiza wpływu na budżet może wymagać populacji zamkniętej.

Populację chorych należy ocenić poprzez wykonanie kolejno następujących działań (jeśli mają one zastosowanie dla danej technologii):

- określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego,
- oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii,
- oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie:
 - spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii stanowiących jej alternatywy w danym wskazaniu,

- zakresu spodziewanego porzucenia technologii aktualnie używanych na rzecz ocenianej nowej technologii oraz zakresu stosowania dotychczasowych i nowej technologii.

Zakres wpływu technologii należy ocenić poprzez konstruowanie alternatywnych scenariuszy – najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego. Scenariusze powinny być budowane w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego. Należy zwrócić uwagę na rozpowszechnienie nowej technologii, zastępowanie przez nią dotychczasowych technologii i stopień jej spodziewanego nadużywania. Rozważyć należy wpływ obowiązujących regulacji prawnych⁶⁰.

5.1.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta – w przypadku współpłacenia.

5.1.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej technologii. Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

5.1.4. Scenariusze porównywane

Analiza wpływu na budżet obejmuje raczej scenariusze określone przez zbiór interwencji, a nie specyficzne interwencje. Pod uwagę bierze się „scenariusz istniejący” i „nowy scenariusz”. „Scenariusz istniejący” jest zbiorem interwencji obecnie stosowanych w danej populacji. „Nowy scenariusz” jest zbiorem przewidywanym po wprowadzeniu nowej technologii, która może być dodana do istniejących lub zastąpić wszystkie lub niektóre z nich. Założenia dotyczące „istniejącego scenariusza” oraz zmian oczekiwanych w związku z dostępnością nowej technologii medycznej powinny być opisane i uzasadnione w analizie.

5.1.5. Parametry uwzględniane

Parametry dla oceny wpływu na budżet obejmują:

- wielkość i charakterystykę badanej populacji,
- scenariusz przedstawiający „istniejącą praktykę”,
- scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej technologii („nowy scenariusz”),
- koszty ww. scenariuszy.

Rodzaj danych jest różny w zależności od uwzględnianych parametrów. Źródła danych są bardzo zróżnicowane i obejmują publikowane i niepublikowane badania epidemiologiczne, narodowe dane statystyczne, badania rynku, rejestry, różnorodne bazy danych, opinie

⁶⁰ Takich jak regulacje dotyczące refundacji produktów leczniczych.

ekspertów. Należy przedstawić zalety i wady ww. źródeł danych, opisać kryteria doboru źródeł danych oraz metody gromadzenia pierwotnych danych i ich analizowania.

5.1.6. Wydatki i przychody budżetowe

Wydatki budżetu powinny być oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywistości dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego.

W analizie wpływu na budżet należy zwrócić szczególną uwagę na to, czy skalkulowane oszczędności będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Pożądane jest ilościowe przedstawienie wpływu technologii na świadczenia medyczne, ponieważ może to powodować implikacje praktyczne w planowaniu organizacji systemu opieki zdrowotnej.

Zależnie od rodzaju nowej interwencji istotne może być opisanie warunków jej wprowadzenia, takich jak potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów, rozłożonych w określonym czasie.

Należy zidentyfikować aktualnie stosowane technologie medyczne.

Należy wykonać osobne oszacowania dla poszczególnych rodzajów wydatków⁶¹.

W oparciu o określenie zarówno wpływu na populację, jak i wyników analizy kosztów efektywności, należy oszacować inkrementalne zmiany wydatków publicznych w zakresie ochrony zdrowia dotyczące rozważanej technologii.

Ocena całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów powinna uwzględniać:

- wydatki związane z nową technologią,
- koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem nowej technologii,
- zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na nową technologię,
- zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji),
- analizę możliwości rzeczywistego zmniejszenia nakładów w obszarach przewidywanych oszczędności.

5.1.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na budżet z zasady nie dyskontuje się kosztów, ponieważ przedstawia ona przepływ środków finansowych w czasie.

5.1.8. Przedstawienie wyników

Należy przedstawić zarówno całkowity, jak i inkrementalny wpływ na budżet, dla każdego roku w badanym horyzoncie czasowym. W oddzielnych tabelach należy przedstawić, użycie zasobów i wydatki, a także uwzględnić zmiany w poszczególnych latach horyzontu

⁶¹ Takich jak refundacja leków, wydatki na leczenie szpitalne, wydatki na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną.

czasowego. Wpływ na wyniki zdrowotne w poszczególnych latach można przedstawić analogicznie.

5.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Jeżeli decyzja w odniesieniu do rozważanej technologii może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, to należy je przeanalizować osobno. Dotyczy to głównie wydatków na zasiłki chorobowe i renty oraz innych kosztów, ponoszonych w ramach ubezpieczenia społecznego. Zależnie od rodzaju nowej interwencji istotne może być opisanie warunków jej wprowadzenia, takich jak potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Niekiedy jakość wyników uzyskiwanych przy stosowaniu rozpatrywanej technologii zależy od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka ją stosującego. W takim przypadku należy zwrócić szczególną uwagę na potrzebę zagwarantowania przez organizatorów ochrony zdrowia wysokiej jakości jej realizacji.

5.3. Aspekty etyczne i społeczne

Konieczne jest rozważenie, czy pozytywna decyzja w odniesieniu do rozważanej technologii wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię (wpływy zewnętrzne).

Należy ocenić:

- czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej,
- czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach,
- czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna,
- czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych,
- czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.

Należy rozważyć, czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:

- wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej,
- grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych,
- powodować lub zmieniać stygmatyzację,
- wywoływać lęk,
- powodować dylematy moralne,
- stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.



lab

Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:

- nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,
- czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;
- oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.

Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:

- konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody,
- potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania,
- potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.

Podsumowanie wpływu nowej technologii medycznej na aspekty społeczne i etyczne oraz organizacyjne może być zawarte w analizie SWOT⁶² finansowania ze środków publicznych rozważanej technologii w stosunku do sytuacji istniejącej. W punkcie tym warto też określić potencjalnych zwolenników i przeciwników decyzji, z oszacowaniem spodziewanego stopnia ich zaangażowania w popieranie lub krytykę decyzji.

5.4. Wnioski końcowe i streszczenie

Podstawowe wnioski wypływające z analizy wpływu na system opieki zdrowotnej należy ująć syntetycznie. Opracowanie powinno zawierać streszczenie przedstawiające analizę wpływu na system opieki zdrowotnej.

⁶² Ang. *Strength Weaknesses Opportunities Threats* – rodzaj analizy strategicznej, opierającej się na zidentyfikowaniu silnych i słabych stron danego postępowania oraz szans i zagrożeń z nim związanych.

