



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wytyczne oceny technologii medycznych

Wyroby medyczne

Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym i terapeutycznym

CZĘŚĆ I

Warszawa, czerwiec 2021

Wersja 1.0

© Copyright by Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,
Warszawa 2021

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Rozpowszechnianie i wykorzystywanie jest dozwolone pod warunkiem powołania się na źródło:

Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Część materiału stanowi bezpośrednią adopcję trzeciego wydania *Wytycznych oceny technologii medycznych* z 2016 r. (1).

Autorzy**Zespół redakcyjny AOTMiT**

Wojciech Wysoczański
Dominik Dziurda

Anna Rychert
Jacek Siwiec

Współpraca (w kolejności alfabetycznej)Małgorzata Bała^{af}Marcin Czech^wJakub Gierczyński^{ae}Arkadiusz Grądkowski^sMichał Jachimowicz^qMarcin Kaczor^{a, af}Agnieszka Kalinowska^qKatarzyna Kolasa^bMarta Kowalczyk^qPrzemysław Kułach^sJoanna Lis^{w, ai}Krzysztof Łach^{aa}Tomasz Macioch^{i, s}Grzegorz Mączyński^uMagdalena Mrożek-Gąsiorowska^{l, z}Maciej Niewada^{i, w, ag}Grzegorz Obrzut^mPiotr Olechno^sPaweł Petryszyn^wCezary Pruszko^qPaulina Rolska-Wójcik^jJacek Wcisło^sMagdalena Władysiuk^jAgnieszka Wiśniewska^uRafał Wójcik^aWitold WronaⁱAnna Zawada^{v, ag}**Pełny skład zespołu** (w kolejności alfabetycznej)**Przedstawiciele towarzystw branżowych i pracownicy firm**Arkadiusz Grądkowski^sTomasz Jednacz^sŁukasz Krawczyński^pPrzemysław Kułach^sJoanna Lis^{w, ai}Tomasz Macioch^{i, s}Kinga Mazurczak^sGrzegorz Mączyński^uBarbara MierzejewskaⁿIzabela Naczelnik^pPiotr Olechno^sDorota Olszewska^sAgnieszka Ostrowska^sEwa Piaseczna-Spitareli^sTomasz Prystacki^sIrena RejⁿKarolina Staroń^sWojciech Szeffe^uJacek Wcisło^sAgnieszka Wiśniewska^uJakub Zaczek^tPiotr Zawirski^s**Producenci raportów HTA i raportów rynkowych**Joanna Augustyńska^dGrzegorz Binowski^qMichał Jachimowicz^qMarcin Kaczor^{a, af}Agnieszka Kalinowska^qMarta Kowalczyk^qPaweł Kawalec^{c, l}Tomasz Macioch^{i, s}Magdalena Mrożek-Gąsiorowska^{l, z}Maciej Niewada^{i, w, ag}Grzegorz Obrzut^mIzabela Pieniążek^mRobert Plisko^jCezary Pruszko^qPaulina Rolska-Wójcik^jMichał Seweryn^dJacek Walczak^mMagdalena Władysiuk^jRafał Wójcik^aWitold WronaⁱGrzegorz Ziemniak^k**Przedstawiciele grup reprezentujących interesy pacjentów**Dominika Czarnota-Szałkowska^yMagdalena Fac-Skhirtladze^yBogusław Olawski^{ad}Ewa Pawłowska^f

Józef Góralczyk ^r
 Barbara Górka ^{ac}
 Dorota Kaniewska ^x
 Barbara Kucharska ^e
 Anna Kupiecka ^g
 Artur Marcinek ^{ad}

Magda Piegat ^h
 Anna Sarbak ^{ad}
 Marta Szantroch ^y
 Elżbieta Szwałkiewicz ^o
 Elżbieta Żukowska ^{ad}

Towarzystwa Naukowe

Marcin Czech ^{* w}
 Mariola Drozd ^{* w}
 Joanna Lis ^{* w, ai}

Maciej Niewada ^{* i, w, ag}
 Paweł Petryszyn ^{* w}
 Anna Zawada ^{v, ag}

Pracownicy naukowcy

Małgorzata Bała ^{af}
 Jerzy Gałęcka ^{ab}
 Jakub Gierczyński ^{ae}
 Marcin Kaczor ^{a, af}
 Paweł Kawalec ^{c, l}
 Katarzyna Kolasa ^b

Krzysztof Łach ^{aa}
 Magdalena Mrożek-Gąsiorowska ^{l, z}
 Maciej Niewada ^{* i, w, ag}
 Anna Zawada ^{v, ag}
 Adam Zozula ^{ah}

Instytucje publiczne

Przedstawiciel Biura Rzecznika Praw Pacjenta, Marzanna Biełkowska
 Przedstawiciel Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Justyna Marynowska
 Przedstawiciele Narodowego Funduszu Zdrowia, Agnieszka Górka, Iga Lipska
 Przedstawiciel Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, Monika Pajewska
 Przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia, Anita Karpińska, Małgorzata Woźniak-Juhre

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Michał Cholewa
 Karol Domański
 Katarzyna Filipowicz
 Marcin Gładysz

Patrycja Głowik
 Magdalena Koperny
 Anna Zaremba
 Aleksandra Zachariasz

* członkowie zespołu, którzy zgłosili zdania odrębne

^a Aestimo; ^b Akademia Leona Koźmińskiego; ^c Centrum HTA Sp z o.o. OTM Sp. k.; ^d EconMed Europe Sp. z o.o.; ^e Fundacja Diabeciaki; ^f Fundacja Integracja; ^g Fundacja OnkoCafe; ^h Fundacja STOMAlife; ⁱ HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.; ^j HTA Consulting; ^k Instytut Zdrowia i Demokracji; ^l Instytut Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum; ^m Instytut Arcana; ⁿ Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”; ^o Koalicja „Na pomoc niesamodzielnym”; ^p Laboratoria Polfa Łódź; ^q MAHTA Sp. z o.o.; ^r Małopolski Sejmik Organizacji Osób Niepełnosprawnych; ^s Ogólnopolska Izba Gospodarcza Wyrobów Medycznych POLMED; ^t Olympus Polska; ^u Organizacja Pracodawców Przemysłu Medycznego TECHNOMED; ^v Polskie Towarzystwo Ekonomiki Zdrowia; ^w Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne; ^x Polskie Towarzystwo Stomijne "POL-ILKO"; ^y Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego; ^z Pracownia HTA; ^{aa} Projekt HB-HTA-PL; ^{ab} Sieć Badawcza Łukasiewicz - Instytut Techniki i Aparatury Medycznej; ^{ac} Stowarzyszenie Niebieski Motyl; ^{ad} Stowarzyszenie Osób z NTM „UroConti”; ^{ae} Uczelnia Łazarskiego; ^{af} Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum; ^{ag} Warszawski Uniwersytet Medyczny; ^{ah} Wojskowy Instytut Medyczny; ^{ai} Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA

W toku końcowych uzgodnień zdania odrębne do fragmentów dokumentu zgłosiły następujące podmioty: HTA Consulting, HealthQuest, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, MAHTA, Ogólnopolska Izba Gospodarcza Wyrobów Medycznych POLMED, Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne. Treść zgłoszonych zdań odrębnych dostępna jest na stronie internetowej Agencji.

Szanowni Państwo,

Wyroby medyczne stanowią jeden z najbardziej istotnych elementów profilaktyki, diagnostyki oraz leczenia. Obejmują bardzo szeroką i niezwykle różnorodną grupę produktów, podlegających stałej modyfikacji. Ich dynamiczny rozwój istotnie wpływa na zmiany użytkowe. Wyroby medyczne charakteryzują się dużo większym zróżnicowaniem, niż dzieje się to w przypadku leków. To istotne wyzwanie dla procesu oceny technologii nielekowych, skoncentrowanych przede wszystkim na maksymalizacji uzyskiwanych korzyści zdrowotnych dla pacjentów, w ramach posiadanych środków.

Dlatego oddaję w Państwa ręce opracowany przez Agencję dokument, który stanowi przejrzyste ramy profilu efektów klinicznych i pozaklinicznych interwencji. Przedstawiony dokument zapewnia transparentny proces oceny, promujący innowację niosącą postęp kliniczny. Jestem pewien, że jego wdrożenie przyczyni się do zapewnienia pacjentom dostępu do skutecznych i bezpiecznych wyrobów, tworząc równocześnie przyjazne i przewidywalne środowisko dla producentów.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji już od 15 lat podejmuje działania mające na celu podnoszenie efektywności systemu opieki zdrowotnej. Kluczowym, dla realizacji tego celu jest zapewnienie, w procesie oceny technologii (ang. *Health Technology Assessment, HTA*), możliwości podejmowania decyzji dotyczących finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w oparciu o dowody naukowe (ang. *Evidence Based Medicine, EBM*). Agencja, w dotychczas trzech edycjach, wypracowała oraz wdrożyła jasny, transparentny system krytycznej, opartej na dowodach oceny technologii lekowych. Dlatego wierzę, że oddane w Państwa ręce, a dotyczące wyrobów medycznych wytyczne, stanowiąc będą fundamentalny element stymulujący debatę metodyczną, której efekty będą mogły być odzwierciedlone w kolejnych ich edycjach.

W opracowaniu tego dokumentu brali udział nie tylko pracownicy Agencji, ale przede wszystkim czołowi eksperci, w tym przedstawiciele przemysłu i twórcy raportów HTA oraz przedstawiciele grup reprezentujących interesy pacjentów.

Bardzo dziękuję, wszystkim uczestnikom tego przedsięwzięcia, za aktywny udział w pracach zespołu i zapraszam do kontynuacji prac nad wytycznymi dotyczącymi kolejnych grup wyrobów medycznych.

Prezes Agencji Oceny
Technologii Medycznych i Taryfikacji
dr n. med. Roman Topór-Mądry

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	9
Preambuła	10
1. Informacje wstępne	11
1.1. Definicja wyrobów medycznych i oceny technologii medycznej	12
1.2. Cel oceny technologii medycznych	13
1.3. Zakres oceny technologii medycznych.....	13
1.4. Informacja o autorach analiz i konflikcie interesów	13
2. Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1. Problem zdrowotny	15
2.1.1. Etiologia i patogenez.....	15
2.1.2. Rozpoznanie	15
2.1.3. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	15
2.1.4. Epidemiologia i obciążenie chorobą	16
2.1.5. Aktualne postępowanie medyczne	16
2.2. Populacja docelowa.....	16
2.3. Interwencja	16
2.4. Komparatory	18
2.5. Efekty zdrowotne	19
2.6. Efekty pozakliniczne	19
2.7. Uwarunkowania związane z użytkowaniem	20
2.7.1. Miejsce/otoczenie wykorzystania technologii	20
2.7.2. Świadczenia konieczne do uzyskania prawidłowych efektów	20
2.7.3. Wpływ krzywej uczenia się na efekty zdrowotne	21
2.7.4. Uciążliwość/inwazyjność zastosowania technologii	21
2.7.5. Wpływ na ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną	21
3. Analiza kliniczna	22
3.1. Rodzaj i jakość dowodów naukowych	22
3.2. Dane	22
3.2.1. Źródła danych	23
3.2.2. Strategia wyszukiwania.....	24
3.2.3. Selekcja dowodów naukowych	25
3.2.4. Ocena jakości dowodów naukowych	27
3.2.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja dowodów naukowych	27
3.3. Synteza danych	29
3.3.1. Synteza jakościowa	30
3.3.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	30
3.3.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	31
3.4. Ocena skuteczności klinicznej.....	31

3.4.1.	Cel zastosowania interwencji.....	31
3.4.2.	Zakres oceny skuteczności klinicznej	32
3.5.	Ocena bezpieczeństwa	32
3.5.1.	Cel.....	32
3.5.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa	33
3.6.	Przedstawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa	33
3.7.	Ograniczenia.....	34
3.8.	Dyskusja	34
3.9.	Wnioski końcowe	35
4.	Analiza efektów pozaklinicznych	36
4.1.	Rodzaj i jakość dowodów	36
4.2.	Dane	36
4.2.1.	Źródła danych	36
4.2.2.	Strategia wyszukiwania.....	37
4.2.3.	Selekcja dowodów	37
4.2.4.	Ocena jakości dowodów	37
4.2.5.	Przedstawienie danych	38
4.3.	Synteza danych	38
4.3.1.	Synteza jakościowa	38
4.3.2.	Metaanaliza (synteza ilościowa)	38
4.3.3.	Porównanie pośrednie proste i sieciowe	39
4.4.	Przedstawienie wyników.....	39
4.5.	Ograniczenia.....	39
4.6.	Dyskusja	39
4.7.	Wnioski końcowe	39
5.	Analiza ekonomiczna	40
5.1.	Źródła danych	40
5.1.1.	Źródła danych klinicznych i pozaklinicznych.....	40
5.1.2.	Źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	40
5.1.3.	Źródła danych kosztowych.....	41
5.1.4.	Źródła do porównań z innymi analizami farmakoekonomicznymi	41
5.1.5.	Wiarygodność źródeł danych.....	42
5.2.	Ocena kosztów (wydatków).....	42
5.2.1.	Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów	42
5.2.2.	Ustalenie cen	43
5.2.3.	Szacowanie zużytych zasobów	43
5.3.	Przedstawianie danych użytych do modelu	43
5.4.	Strategia analityczna	44
5.5.	Perspektywa	44
5.6.	Horyzont czasowy.....	44
5.7.	Techniki analityczne	45

5.7.1. Analiza kosztów efektywności.....	45
5.7.2. Analiza kosztów użyteczności.....	46
5.7.3. Analiza wydajności kosztów.....	46
5.7.4. Analiza (zestawienie) kosztów konsekwencji	46
5.7.5. Analiza minimalizacji kosztów	47
5.8. Modelowanie.....	47
5.9. Dyskontowanie	50
5.10. Przedstawianie wyników.....	50
5.11. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników	51
5.11.1. Analiza elastyczności.....	51
5.11.2. Analiza wrażliwości	51
5.11.3. Ocena niepewności wyników	52
5.12. Ograniczenia i dyskusja.....	52
5.12.1. Ograniczenia	52
5.12.2. Dyskusja.....	52
5.13. Wnioski końcowe	53
6. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	54
6.1. Analiza wpływu na budżet	54
6.1.1. Perspektywa.....	54
6.1.2. Horyzont czasowy	54
6.1.3. Elementy analizy	55
6.1.4. Źródła danych kosztowych i rodzaje kategorii kosztów	55
6.1.5. Populacja	55
6.1.6. Scenariusze porównywane	56
6.1.7. Analiza kosztów	56
6.1.8. Ocena wiarygodności analizy	56
6.1.9. Analiza wrażliwości	57
6.1.10. Przedstawienie wyników	57
6.1.11. Ograniczenia i dyskusja	57
6.2. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	57
6.3. Wnioski końcowe	59
Bibliografia	60
Aneks 1. Definicje.....	62
Aneks 2. Użyteczności	66

Wykaz wybranych skrótów

AGREE	narzędzie oceny jakości wytycznych (ang. <i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEPk	analiza efektów pozaklinicznych
AK/AKI	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCA	analiza wydajności kosztów (ang. <i>Benefit-Cost Analysis</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CE	zgodny z dyrektywami Unii Europejskiej (fr. <i>Conformité Européenne</i>)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost effectiveness acceptability curve</i>)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
EBHC	opieka zdrowotna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence-Based Health Care</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FE	farmakoekonomika
HRQoL	zależna od zdrowia jakość życia (ang. <i>health related quality of life</i>).
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life-Years Gained</i>)
MDD	dyrektywa dotycząca wyrobów medycznych (ang. <i>Medical Devices Directive</i>)
MDR	rozporządzenie dotyczące wyrobów medycznych (ang. <i>Medical Devices Regulation</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
pRCT	pragmatyczna kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i>)
QALY	wskaźnik wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
REA	porównawcza ocena efektywności eksperymentalnej i praktycznej (ang. <i>relative efficacy/effectiveness assessment</i>)
RWD	dane pochodzące z praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>),
RWE	dowody pochodzące z praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Evidence</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WTP	metoda szacowania korzyści zdrowotnych wyrażonych w jednostkach monetarnych (ang. <i>Willingness to Pay</i>)

Preambuła

Liczbę grup rodzajowych wyrobów medycznych na świecie szacuje się na ponad 20 tysięcy (2). Wyroby medyczne charakteryzują się unikatowymi cechami w zakresie zarówno prac koncepcyjnych, jak i wprowadzania do praktyki oraz użytkowania w czasie. Grupa tych produktów podlega dynamicznym zmianom technologicznym i użytkowym (krótki okres życia produktu). Przygotowywane są również wyroby specyficzne dla danego pacjenta (małe populacje). Zastosowanie wyrobu medycznego może wiązać się z koniecznością ścisłej współpracy pacjenta i pracowników medycznych oraz może wymagać od pracownika medycznego lub pacjenta nabycia umiejętności stosowania (znaczenie szkoleń i zjawiska krzywej uczenia się).

W porównaniu z produktami leczniczymi, cechy te utrudniają zbieranie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, w tym ograniczają możliwość prowadzenia badań klinicznych. Stosunkowo duża łatwość modyfikacji sprawia, że stwierdzone wady mogą być szybko korygowane i zgromadzone dane stają się nieaktualne wkrótce po udoskonaleniu dotychczas stosowanego wyrobu. Większe znaczenie może więc mieć pozyskiwanie danych z badań przeprowadzanych na potrzeby procesu refundacyjnego w Polsce, badań postmarketingowych lub rejestrów klinicznych.

Podstawowym kryterium oceny wartości wyrobu medycznego jest ocena jego efektów zdrowotnych. Natomiast w przypadku wielu wyrobów uzasadnieniem wyboru określonej technologii mogą być korzyści pozakliniczne oraz uwarunkowania związane z jego użytkowaniem. Niniejsze wytyczne uwzględniają możliwość systematycznej prezentacji tych dodatkowych aspektów w ramach Analizy efektów pozaklinicznych.

Równoczesne uwypuklenie na poziomie analizy ekonomicznej znaczenia dodatkowych technik analitycznych umożliwia prezentację efektów pozaklinicznych w sposób optymalny dla ocenianej technologii. W szczególności, w przypadku wyrobów medycznych, dla których uzasadnienie wyboru techniki analitycznej opiera się na tej kategorii efektów – np. poprzez wpływ na ograniczenie użycia zasobów, które mogą być wykorzystane do wykonywania innych świadczeń zdrowotnych – oprócz klasycznych technik analitycznych, w przedstawianiu efektów pozaklinicznych przydatna może być analiza wydajności kosztów, umożliwiająca przedstawienie kosztów i korzyści pozaklinicznych w jednostkach monetarnych.

Niniejsze wytyczne, uwzględniające specyfikę wyrobów medycznych, zostały przygotowane, aby ułatwić przeprowadzenie procesu refundacyjnego w ramach procedury tzw. refundacji aptecznej (wydawane na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Stanowią one pierwszy dokument z planowanej serii, dedykowany wyrobom medycznym o działaniu terapeutycznym lub profilaktycznym.

1. Informacje wstępne

Celem niniejszych wytycznych jest wskazanie zasad i akceptowalnych metod przeprowadzania procesu HTA w zakresie wyrobów medycznych, zapewniających wysoką jakość analiz i wiarygodność ich wyników.

Wytyczne odnoszą się do wyrobów medycznych wnioskowanych do objęcia statusem świadczenia gwarantowanego określonego w art. 15 ust. 2 pkt. 14 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398 z późn. zm.), a procedowanych zgodnie z art. 25 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) oraz spełniających łącznie poniższe kryteria:

- a) są produkowane seryjnie;
- b) są przeznaczone do stosowania przez indywidualnego pacjenta;
- c) są w istotnym zakresie lepsze niż wyroby aktualnie objęte finansowaniem ze środków publicznych, przy czym obowiązek wykazania postulowanej przewagi jest po stronie wnioskodawcy;
- d) należą do wyrobów medycznych terapeutycznych lub są stosowane w profilaktyce (nie stanowią wyrobów stosowanych w diagnostyce).

Gdy w tekście jest mowa o wyrobach terapeutycznych należy traktować te zapisy jako odnoszące się również do wyrobów stosowanych w profilaktyce.

W przypadku, gdy wyrób medyczny zawiera produkt leczniczy, dokumentacja powinna uwzględniać wymogi opisane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0) (1) opracowanych dla technologii lekowych oraz w niniejszych Wytycznych.

Grupę docelową odbiorców Wytycznych, oprócz pracowników AOTMiT, stanowi szeroko rozumiana społeczność HTA, w tym pracownicy Ministerstwa Zdrowia i podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ośrodków badawczych, członkowie Rady Przejrzystości, przemysł medyczny, wykonawcy raportów i członkowie organizacji HTA. Wytyczne mogą służyć też świadomym znaczenia HTA lekarzom, pacjentom oraz wszystkim innym osobom zainteresowanym problematyką HTA.

Wytyczne oceny technologii medycznych, które po raz pierwszy zostały sformułowane na zlecenie i z udziałem Agencji w marcu 2007 roku, a następnie zostały zaktualizowane w kwietniu 2009 roku i sierpniu 2016 roku, dotyczyły leków, wyrobów medycznych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Niniejszy dokument stanowi natomiast poszerzenie zakresu trzeciego wydania wytycznych z 2016 r., obejmujące tematykę wyrobów medycznych we wskazanym powyżej zakresie.

Potrzeba rozwinęcia zakresu Wytycznych wynika z konieczności określenia zasad oceny wyrobów medycznych, czego poprzednie wytyczne nie uwzględniały. Ponadto europejska współpraca w zakresie HTA doprowadziła do podjęcia działań międzynarodowych ograniczających powielanie prac z zakresu HTA podejmowanych w krajach członkowskich Unii Europejskiej (Dyrektywa 2011/24/UE) (3). Tworzona zgodnie z artykułem 15 tej Dyrektywy Europejska Sieć HTA wydała dokument zalecający wykorzystanie w krajowych ocenach technologii medycznych narzędzi, raportów i baz wypracowanych w ramach EUnetHTA (4). W związku z tym, w opracowaniu Wytycznych uwzględniono zapisy HTA Core Model® (5) i wytycznych metodologicznych EUnetHTA (6).

Prace nad Wytycznymi prowadzone były wewnętrznie w AOTMiT oraz w ramach szerokiego zespołu obejmującego ekspertów, przedstawicieli producentów i pacjentów.

W Wytycznych pojawiają się zapisy tożsame z dokumentem Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0) (1), co miało na celu zapewnienie zgodności pomiędzy dokumentami.

1.1. Definicja wyrobów medycznych i oceny technologii medycznej

Wyrób medyczny oznacza narzędzie, aparat, urządzenie, oprogramowanie, implant, odczynnik, materiał lub inny artykuł przewidziany przez producenta do stosowania – pojedynczo lub łącznie – u ludzi do co najmniej jednego z następujących szczególnych zastosowań medycznych:

- diagnozowanie, profilaktyka, monitorowanie, przewidywanie, prognozowanie, leczenie lub łagodzenie choroby,
- diagnozowanie, monitorowanie, leczenie, łagodzenie lub kompensowanie urazu lub niepełnosprawności,
- badanie, zastępowanie lub modyfikowanie budowy anatomicznej lub procesu, lub stanu fizjologicznego, lub chorobowego,
- dostarczanie informacji poprzez badanie *in vitro* próbek pobranych z organizmu ludzkiego, w tym pobranych od dawców narządów, krwi i tkanek,

i który nie osiąga swojego zasadniczego przewidzianego działania środkami farmakologicznymi, immunologicznymi lub metabolicznymi w ludzkim ciele lub na nim, ale którego działanie może być wspomagane takimi środkami.

Następujące produkty są również uznawane za wyroby medyczne:

- wyroby do celów kontroli poczęć lub wspomagania poczęcia,
- produkty specjalnie przeznaczone do czyszczenia, dezynfekcji lub sterylizacji wyrobów, o których mowa w art. 1 ust. 4, oraz wyrobów, o których mowa w akapicie pierwszym niniejszego punktu¹.

Wyrób medyczny w określonym wskazaniu stanowi technologię medyczną, która jest przedmiotem oceny.

W ujęciu procesowym ocena technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) to interdyscyplinarny proces wykorzystujący jasno opisane metody w celu określenia wartości technologii medycznych. Proces ten służy do zebrania danych pozwalających na podjęcie decyzji będących podstawą sprawiedliwego, efektywnego systemu zapewniającego wysoką jakość opieki zdrowotnej (7).

W odniesieniu do zakresu zainteresowania, 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. 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, dla uzyskania jak najwyższej wiarygodności wyników.

¹ Definicja wyrobu medycznego zgodna z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG.

Ocena technologii medycznych polega na ocenie inkrementalnych korzyści związanych z wprowadzeniem technologii medycznej do praktyki klinicznej (porównawcza ocena efektywności eksperymentalnej i praktycznej, ang. *relative efficacy/effectiveness assessment*, REA) w relacji do związanych z tym inkrementalnych kosztów.

1.2. Cel oceny technologii medycznych

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

1.3. Zakres oceny technologii medycznych

Podstawowy raport oceny technologii medycznej (raport HTA) składa się z analiz²:

- 1) problemu decyzyjnego,
- 2) klinicznej,
- 3) ekonomicznej,
- 4) wpływu na system ochrony zdrowia.

W ocenie wyrobów medycznych umożliwia się ponadto systematyczną prezentację korzyści pozaklinicznych oraz uwarunkowań związanych z ich użytkowaniem w ramach Analizy efektów pozaklinicznych.

Rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego, która stanowi swoisty protokół dla pozostałych analiz.

1.4. Informacja o autorach analiz i konflikcie interesów

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

² Na podstawie art. 25 ust. 14 lit. c Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.) oraz par. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz.U. 2014 poz. 1849).

2. Analiza problemu decyzyjnego

Analiza problemu decyzyjnego (APD) stanowi omówienie podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego zdefiniowania założeń do wykonania raportu HTA. W analizie problemu decyzyjnego przedstawiane jest uzasadnienie kierunku, zakresu oraz metod analiz, w tym zasad wyboru danych i informacji zawartych w raporcie HTA, a wszystkie elementy raportu powinny być spójne z informacjami i założeniami zawartymi w APD.

Analiza problemu decyzyjnego pozwala na poprawne zdefiniowanie pytania klinicznego zgodnie z zalecanym w ocenie technologii nielekowych schematem PICOCS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, context, study*):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P),
- oceniana/wnioskowana interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne/efekty pozakliniczne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O),
- uwarunkowania związane z użytkowaniem wpływające na punkty końcowe (C),
- rodzaj włączanych badań (S).

Zaleca się wykorzystanie w dokumencie terminologii zgodnej z uznanymi i powszechnie stosowanymi, aktualnymi systemami klasyfikacji (np. ICD-9-CM³, ICD-10⁴, ICD-11⁵, SNOMED⁶); pożądane jest też określenie tymi kodami zdarzeń niepożądanych oraz incydentów medycznych, szczególnie przy omawianiu możliwości i sposobów monitorowania bezpieczeństwa wyrobu medycznego.

Niniejsza analiza powinna dostarczyć informacji niezbędnych do określenia^{7,8}:

- istotnych cech decydujących o innowacyjności wyrobu medycznego,
- istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją, z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do populacji polskiej,
- istnienia alternatywnych technologii medycznych oraz ich efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania, z wyszczególnieniem refundowanych technologii alternatywnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania,
- rekomendacji klinicznych oraz dotyczących finansowania ze środków publicznych danego wyrobu medycznego w innych krajach.

³ Należy odwoływać się do wersji ICD-9-CM, aktualnie stosowanej przez płatnika publicznego, dostępnej pod adresem: <https://slowniki.nfz.gov.pl/> (stan na 29.03.2021).

⁴ Jeśli jest to uzasadnione, można podać kod według aktualnej wersji WHO: <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/> (stan na 29.03.2021).

⁵ Należy odwoływać się do wersji ICD-11 według aktualnej wersji WHO: <https://icd.who.int/en> (stan na 29.03.2021).

⁶ Zgodnie z aktualną wersją międzynarodową SNOMED: <https://browser.ihtsdo.org/?> (stan na 29.03.2021).

⁷ Zgodnie z art. 12 i art. 35 pkt. 3 lit. d. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).

⁸ Zgodnie z par. 4 ust. 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).

2.1. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego powinien pozwolić na określenie istotności stanu klinicznego oraz stanowić podstawę opracowania dalszych elementów raportu HTA.

Przedstawiając problem zdrowotny, którego dotyczy raport, należy opisać schorzenie lub stan kliniczny wraz z patogenezą, epidemiologią, czynnikami ryzyka, dostępnymi metodami diagnostycznymi, przebiegiem naturalnym i rokowaniem oraz aktualnym postępowaniem medycznym⁹. Opis problemu zdrowotnego powinien być zwięzły, oparty na wiarygodnych źródłach informacji i powinien umożliwić jednoznaczne określenie miejsca ocenianej technologii w procesie diagnostyczno-terapeutycznym rozpatrywanej jednostki chorobowej, a także pozwolić na ocenę istotności stanu klinicznego, którego dotyczy analiza.

Należy podać definicję jednostki chorobowej wraz z oznaczeniem zgodnym z przyjętym systemem terminologii klinicznej lub właściwymi w kontekście analizy systemami klasyfikacji. Jeżeli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określony stopień zaawansowania choroby), należy przedstawić zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej, po czym przejść do szczegółowej charakterystyki docelowego problemu zdrowotnego. Jeśli populacja docelowa jest bardzo szeroka i obejmuje wiele jednostek chorobowych, należy wymienić najbardziej istotne lub wskazać grupę schorzeń albo kryteria zastosowania wyrobu.

2.1.1. Etiologia i patogenezą

Należy zwięzle opisać przyczyny i mechanizm rozwoju choroby oraz czynniki ryzyka jej wystąpienia.

2.1.2. Rozpoznanie

Należy zwięzle opisać zasady i kryteria rozpoznawania choroby, w tym badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy, z uwzględnieniem warunków polskich. Konieczne jest przy tym powołanie się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych. Jeśli w diagnostyce stosowane są swoiste skale lub testy, należy je scharakteryzować z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji.

2.1.3. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Należy zwięzle opisać naturalny przebieg choroby i objawy/zespoły objawów, ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego. Opis powinien zawierać wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby, a także omówienie związanych z chorobą konsekwencji zdrowotnych w tym obniżenie jakości życia. Należy, o ile jest to zasadne¹⁰, przedstawić sposób monitorowania postępu choroby.

Z informacji zawartych w tym rozdziale powinno m.in. jednoznacznie wynikać, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie (patrz Rozdział 2.5).

⁹ Przy opracowywaniu tego rozdziału Wytycznych uwzględniono m.in. zawartość HTA Core Model® EUnetHTA, Domena 1: Problem zdrowotny i aktualne wykorzystanie technologii (5).

¹⁰ Za zasadne uznaje się przypadki, w których wnioskowany wyrób wpływa na sposób monitorowania postępu choroby/dysfunkcji.

2.1.4. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Należy przedstawić dane epidemiologiczne dla wnioskowanej populacji ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane polskie. Należy podać zapadalność i chorobowość oraz wskaźniki odnoszące się do innych konsekwencji zdrowotnych, w zależności od dostępności – ściśle dla populacji wnioskowanej lub populacji ogólnej obejmującej rozważane wskazanie. Należy także omówić kwestie istotne z perspektywy zdrowia publicznego, tj. określenie, istotności problemu i obciążenia jakie on stanowi.

2.1.5. Aktualne postępowanie medyczne

Należy opisać zalecane postępowanie medyczne na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych przedstawionych hierarchicznie od najwyższej jakości zgodnie z narzędziem oceny jakości wytycznych AGREE II (8) (minimum ocena w zakresie domeny 3. Rygor metodologiczny), ze szczególnym uwzględnieniem sposobów postępowania zalecanych w polskich wytycznych klinicznych. Powyższy opis powinien zwięźle przedstawiać sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, ze szczególnym uwzględnieniem stadium, w którym ma być stosowany oceniany wyrób medyczny.

Należy opisać istniejącą praktykę kliniczną, pamiętając, że może się ona różnić od zalecanej w wytycznych klinicznych (patrz też rozdz. 2.4.).

Dopełnieniem opisu powinno być zestawienie opcji diagnostyczno-terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu w Polsce.

2.2. Populacja docelowa

Należy przedstawić charakterystykę populacji docelowej, czyli populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana. Konieczne jest porównanie kryteriów włączenia i wyłączenia rozpatrywanych w analizie z zastosowaniem przewidzianym przez wytwórcę wyrobu. Należy omówić wskazania i przeciwwskazania względne (m.in. stany, które mogą utrudniać stosowanie, wpływać na skuteczność, wymagać stosowania dodatkowych technologii). Ewentualne zawężenie wskazań powinno zostać uzasadnione.

Jeżeli oceniana interwencja będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, należy oddzielnie podać kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji. Powinno się wykazać, że możliwe jest jednoznaczne wyodrębnienie zawężonej populacji za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, należy przeanalizować przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy.

Należy w możliwie dokładny sposób określić potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisać metodę jej oszacowania. Szczególnie ważne jest uwzględnienie danych polskich, jeśli są one dostępne.

2.3. Interwencja

Należy zdefiniować ocenianą interwencję, wskazując, czy raport dotyczy zastosowania:

- pojedynczego wyrobu medycznego lub systemu, będącego połączeniem produktów przeznaczonych do konkretnego zastosowania medycznego. Jeżeli do wykonania świadczenia niezbędne jest dodatkowe wyposażenie wyrobu medycznego (ang. *accessory for a medical*

device) i jest jednego typu, należy traktować taką grupę wyrobów jako system i opisywać łącznie. W przypadku, gdy możliwe jest zastosowanie dowolnego dodatkowego wyposażenia wyrobu medycznego z grupy wielu dostępnych, należy podać ich charakterystykę i opis cech niezbędnych do wykonania funkcji, oraz podać dane niezbędne do analiz ekonomicznych;

- kategorii/grupy rodzajowej wyrobów medycznych, które mogą być stosowane w określonej metodzie diagnostyczno-terapeutycznej lub w określonym wskazaniu, obejmującej podobne produkty różnych producentów oraz różne generacje danego wyrobu jednego producenta¹¹.

Interwencję należy precyzyjnie opisać, uwzględniając w szczególności następujące aspekty¹²:

- mechanizm, sposób działania,
- rodzaj i klasę wyrobu medycznego,
- przewidziane zastosowanie podane przez producenta w oznakowaniu i instrukcji używania wyrobu,
- warunki oraz sposób używania danego wyrobu, z uwzględnieniem:
 - » kompetencji użytkownika niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi,
 - » wymaganych szkoleń personelu i użytkownika/pacjenta,
 - » niezbędnego monitorowania stosowania technologii (zarówno z uwagi na skuteczność, jak i bezpieczeństwo) oraz niezbędnych informacji dodatkowych, w tym w ramach *postmarket surveillance plan*,
 - » prowadzonych rejestrów specyficznych dla choroby lub wyrobu, stanowiących metodę długoterminowego monitorowania efektywności i bezpieczeństwa danej technologii,
- warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub finansowana,
- inne kwestie dotyczące danego wyrobu, jak np. serwis, termin ważności, utylizacja, metoda sterylizacji, certyfikat zgodności etc.,
- oznakowanie wyrobu znakiem CE, informację o jednostce notyfikowanej przeprowadzającej proces certyfikacji, trybie wprowadzenia do obrotu (MDD/MDR) oraz wprowadzenie go do obrotu na terytorium Polski i/lub innego kraju członkowskiego UE,
- finansowanie ze środków publicznych w Polsce i innych krajach z podaniem zakresu zastosowań objętych finansowaniem,
- w przypadku wyrobów medycznych, dla których kwestia ochrony danych osobowych i medycznych użytkowników stanowi istotny element oceny profilu bezpieczeństwa wyrobu (np. aplikacje mobilne), przedstawienie informacji o sposobie ich zabezpieczenia, preferowane jest przedstawienie wyników audytu skuteczności zastosowanych zabezpieczeń.

Ponadto, na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, należy odnieść się do miejsca zastosowania ocenianej technologii w terapii, profilaktyce (bądź wpływu na diagnostykę, jeżeli dotyczy): linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia albo zastępująca obecny standard. Należy wskazać, czy zgodnie z wytycznymi klinicznymi użytkowanie ocenianego wyrobu medycznego ma przebiegać bezterminowo czy przez czas ograniczony (w takim przypadku należy orientacyjnie określić czas stosowania ocenianej technologii medycznej).

¹¹ NICE wprowadza analogiczne rozróżnienie, nazywając wymienione procesy odpowiednio *Single Technology Assessment (STA)* i *Multi-Technology Assessment (MTA)* (9).

¹² Przy opracowywaniu tego rozdziału Wytycznych uwzględniono m.in. treści HTA Core Model® EUnetHTA, Domena 2: Opis i techniczna charakterystyka technologii (5).

2.4. Komparatory

Interwencje opcjonalne, których skuteczność, bezpieczeństwo i koszt stanowią punkt odniesienia w ocenie nowej technologii, nazywa się komparatorami. Porównanie takie ma na celu zbadanie, czy oceniana interwencja niesie dodatkową wartość terapeutyczną lub ekonomiczną (z uwzględnieniem efektów pozaklinicznych).

Technologią opcjonalną może być każda technologia medyczna, w tym np. produkt leczniczy, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, jak również naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia), najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Na etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji.

Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (patrz rozdz. 2.1.5. Aktualne postępowanie medyczne). Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in. (10):

- wykaz świadczeń gwarantowanych¹³,
- analiza rynku sprzedaży,
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- rejestry.

Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą w danym stanie klinicznym (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi oraz opinią ekspertów klinicznych i środowisk pacjenckich).

Wybór komparatorów należy uzasadnić, opierając się na aktualnych wytycznych i standardach postępowania oraz na praktyce klinicznej, uwzględniając cel interwencji, np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie objawom i ich kontrola, zapobieganie/przeciwdziałanie incydentom medycznym i zdarzeniom niepożądanym, wpływ na jakość życia pacjentów i opiekunów, wpływ na system opieki zdrowotnej. Należy wskazać istotne klinicznie incydenty medyczne i zdarzenia albo działania niepożądane dla komparatorów, w tym istotne z punktu widzenia jakości życia chorych.

Należy zachować zgodność komparatorów we wszystkich analizach.

¹³ Dostępny na stronach Ministerstwa Zdrowia pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie> (stan na 29.03.2021).

2.5. Efekty zdrowotne

Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna w pierwszym rzędzie odnosić się do analizy wpływu tej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe (11), odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotne klinicznie punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do umieralności (ang. *mortality*),
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia niepożądane i incydenty medyczne (z podziałem na ciężkie i pozostałe)¹⁴.

Po odniesieniu się do wpływu technologii na istotne punkty końcowe, analiza korzyści wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną może również dotyczyć zastępczych punktów końcowych, jeśli odnoszą się one do parametrów klinicznych przebiegu choroby (istnieje udowodniony związek).

Punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami;
- mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji terapeutycznych (punkty krytyczne dla danego problemu zdrowotnego).

Podczas oceny wyrobu medycznego wskazane jest określenie istotności klinicznej punktów końcowych, które zostaną uwzględnione w dalszych etapach analizy (11). Ocena może opierać się na metodologii GRADE (12), obejmując między innymi: przegląd systematyczny, opinie ekspertów w danej dziedzinie lub użytkowników, wytyczne kliniczne cytowane w analizach publikowanych przez agencje HTA oraz inne wiarygodne źródła informacji klinicznej.

Stosowanie złożonych punktów końcowych zalecane jest wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych niezbędne jest podanie nie tylko wyników dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaleca się analizowania złożonych punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post hoc* (12). Analizy w podgrupach chorych predefiniowane na etapie planowania badania mają większe znaczenie niż typowe analizy *post hoc*.

2.6. Efekty pozakliniczne

W przypadku wyrobów medycznych pozytywne efekty wdrożenia technologii mogą wykraczać poza korzyści zdrowotne, dotycząc m.in.:

¹⁴ Pojęcia dotyczące zdarzeń niepożądanych oraz incydentów zdefiniowane są w Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG.

- punktów końcowych odnoszących się do pozazdrowotnych aspektów funkcjonowania pacjentów i opiekunów,
- punktów końcowych odnoszących się do optymalizacji procesu terapeutycznego, niezwiązanych bezpośrednio z wpływem wyrobu na przebieg kliniczny choroby,

– które w sposób mierzalny, bezpośrednio bądź pośrednio wpływają na zużycie dóbr.

Właściwa identyfikacja tych cech może decydować o ocenie wartości nowej technologii. Przy identyfikacji kluczowych cech może być przydatna analiza wad dotychczasowych rozwiązań. Wady te mogą dotyczyć np. aspektów dotyczących trwałości czy zużycia zasobów. Właściwe zidentyfikowanie kluczowych dla danej technologii wartości pozazdrowotnych stanowi podstawę analizy efektów pozaklinicznych (opisanej w rozdz. 4).

2.7. Uwarunkowania związane z użytkowaniem

Oceniając dany wyrób medyczny, należy uwzględnić uwarunkowania związane z jego użytkowaniem. Uwarunkowania te mogą modyfikować i decydować o efektach wdrożenia interwencji. Zalicza się do nich między innymi system organizacji opieki zdrowotnej, politykę zdrowotną, zależność od użytkownika, czynniki instytucjonalne, logistyczne i administracyjne (infrastruktura, poziom/warunki opieki) (13).

Opis uwarunkowań związanych z użytkowaniem powinien być oparty na wiarygodnych źródłach informacji (np. badania, których celem jest określenie znaczenia uwarunkowań) oraz powinien zawierać podstawowe informacje istotne dla decyzji podejmowanych w dalszej części raportu HTA.

2.7.1. Miejsce/otoczenie wykorzystania technologii

Należy zwięźle opisać, w jaki sposób technologia medyczna będzie się wpisywać w obecny system opieki zdrowotnej oraz jakie są możliwości jej implementacji, uwzględniając (9):

- poziom opieki zdrowotnej (np. POZ, AOS);
- miejsce udzielania świadczenia (np. zakład opieki zdrowotnej, miejsce zamieszkania pacjenta);
- użytkownika wyrobu i jego kompetencje (np. personel medyczny, użytkownik bez przeszkolenia, pacjent, opiekun);
- inne czynniki istotne ze względu na planowane wykorzystanie technologii (np. mobilność, łatwość użycia).

2.7.2. Świadczenia konieczne do uzyskania prawidłowych efektów

Należy przedstawić opis ewentualnych świadczeń towarzyszących wraz z dodatkowymi wymogami sprzętowymi (np. konieczność rehabilitacji po zabiegu czy zapewnienie dodatkowych wyrobów medycznych lub leków), które są niezbędne do prawidłowej realizacji świadczenia, prawidłowego działania wyrobu lub do osiągnięcia pełnych wyników procesu diagnostyczno-terapeutycznego. W opisie należy zawrzeć informację, czy powyższe technologie medyczne objęte są finansowaniem ze środków publicznych (14).

2.7.3. Wpływ krzywej uczenia się na efekty zdrowotne

Należy rozważyć konsekwencje związane z wpływem krzywej uczenia się użytkownika (ang. *learning curve*)¹⁵ oraz związanym z nią zmieniającym się w czasie wzrostem stopnia poprawności stosowania wyrobu przez pacjenta (ang. *adherence*). Powyższy proces stanowi jeden ze specyficznych aspektów użytkowania wyrobów medycznych. W związku z postępującym rozwojem technologii i względnie krótkim cyklem życia produktu, umiejętności użytkowników i ich szkolenie/dokształcanie mogą mieć znaczący wpływ na efektywność zastosowania wyrobów. Krzywa uczenia się zmienia oszacowanie efektywności praktycznej wyrobu, ale też wpływa na niepewność oszacowań (13, 14).

Należy zidentyfikować mechanizmy uczenia się, które mogą powodować zmiany skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania wyrobu w czasie oraz ocenić, czy proces uczenia się w Polsce będzie analogiczny do opisywanego.

Należy zawrzeć informację, czy instrukcja została zwalidowana dla populacji polskiej i jakie były wyniki tego procesu.

2.7.4. Uciążliwość/inwazyjność zastosowania technologii

W tym punkcie należy zawrzeć informacje na temat ewentualnych obciążeń związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, uwzględniając m.in. ból, wpływ technologii na mobilność pacjenta, stopień trudności jej obsługi czy długofalowe skutki stosowania wyrobu. Uwzględnić również należy kwestię ewentualnej nieodwracalności zastosowania ocenianej technologii medycznej (tj. możliwości cofnięcia jej efektów), w szczególności w odniesieniu do procedur inwazyjnych (14).

2.7.5. Wpływ na ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną

Należy opisać, jakie zmiany mogą zajść w aktualnej praktyce diagnostyczno-terapeutycznej i w systemie opieki zdrowotnej po objęciu danej technologii finansowaniem ze środków publicznych (9, 15).

¹⁵ Przedstawia zależność opanowania danej umiejętności lub wiedzy w funkcji czasu, jaki został poświęcony na jej zdobycie.

3. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna dotyczy wyników zdrowotnych ocenianej technologii medycznej. Informuje o skuteczności i bezpieczeństwie w zdefiniowanej populacji w porównaniu z odpowiednimi komparatorami¹⁶ (porównawcza ocena efektywności eksperymentalnej i praktycznej) oraz ma na celu przygotowanie danych służących za podstawę analizy ekonomicznej.

Analiza kliniczna musi zawierać¹⁷:

- przegląd systematyczny badań pierwotnych,
- kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, które są zgodne z APD, w zakresie:
 - » charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania,
 - » charakterystyki technologii medycznych zastosowanych w badaniach,
 - » parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,
 - » otoczenia wykorzystania technologii,
 - » metodyki badań,
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających powyższe kryteria.

W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie opisanego procesu, należy uzasadnić, czym jest to spowodowane.

3.1. Rodzaj i jakość dowodów naukowych

Do analizy efektywności klinicznej należy włączać przede wszystkim dowody naukowe możliwie najwyższej jakości. Zasady tej nie zmienia niewielka liczba przeprowadzanych badań lub niska jakość dostępnych dowodów klinicznych. Ponadto należy uwzględnić dane pochodzące z praktyki klinicznej (ang. *Real World Data*, RWD; *Real World Evidence*, RWE), w tym najwyższej jakości rejestry wyrobów medycznych czy rejestry chorobowe, badania obserwacyjne oraz, jeśli są dostępne, testy konsumenckie.

W przypadku wielu wyrobów medycznych skuteczność i bezpieczeństwo mogą zależeć od lokalnych i indywidualnych uwarunkowań związanych z użytkowaniem. Z tego powodu poszukiwanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji polskiej jest istotne, np. zrozumienie zasad funkcjonowania danego urządzenia, stopień przestrzegania uwarunkowań technologicznych mogą być różne w różnych populacjach. W przypadku braku takich danych należy dokonać oceny niepewności związanej z wykorzystaniem wyników uzyskanych w innych populacjach.

3.2. Dane

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane powinny dotyczyć skuteczności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), skuteczności praktycznej (ang. *effectiveness*) oraz bezpieczeństwa. Wyszukiwanie i selekcja danych powinny odbywać się w ramach przeglądu systematycznego w oparciu o szczegółowy

¹⁶ Przy opracowywaniu tego rozdziału Wytycznych uwzględniono m.in. treść HTA Core Model® EUnetHTA, Domena 3: Bezpieczeństwo i Domena 4: Efektywność kliniczna (5).

¹⁷ Zgodnie z par. 4 ust. 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).

protokół, opracowany przed przystąpieniem do tych działań i zawierający m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania oraz metodologię przeprowadzenia przeglądu, wraz z analizą danych.

3.2.1. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie doniesień pierwotnych oraz opracowań wtórnych, spełniających kryteria zdefiniowane w ramach analizy problemu decyzyjnego.

W pierwszej kolejności należy w sposób systematyczny znaleźć i przedstawić wyniki już istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych między innymi w:

- Bibliotece Cochrane (Cochrane Library),
- bazie MEDLINE,
- bazie EMBASE.

Następnie, w ramach przeglądu doniesień pierwotnych należy poszukiwać badań, w których bezpośrednio porównywano badaną technologię z wybranym komparatorem lub komparatorami (ang. *head-to-head trials*).

W każdym przypadku należy poszukiwać danych na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej rozpatrywanej technologii medycznej. Dane dotyczące efektywności eksperymentalnej uzyskiwane są w wyniku systematycznego przeglądu badań klinicznych z randomizacją, który należy rozszerzyć także o przegląd badań bez randomizacji.

Podstawowymi bazami do poszukiwania badań pierwotnych są:

- MEDLINE,
- EMBASE,
- Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Dodatkowym źródłem informacji mogą być inne bazy informacji medycznej zgodne z wytycznymi EUnetHTA (5).

Konieczne jest uzupełnienie przeszukiwania baz informacji medycznych poprzez skorzystanie z innych źródeł, w tym:

- rejestrów wyrobów medycznych,
- nieopublikowanych dokumentów będących w dyspozycji producenta/wytwórcy wyrobu, w szczególności stanowiących podstawę notyfikacji,
- odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny efektywności eksperymentalnej oraz praktycznej,
- rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestrów WHO ISCTRP, clinicaltrials.gov).

Należy także rozważyć potrzebę uzupełniającej identyfikacji danych naukowych następującymi sposobami:

- konsultacje z ekspertami klinicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem danych dostępnych dla polskiej populacji;
- niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych, zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach

informacji medycznej oraz zasobów internetowych, ze szczególnym uwzględnieniem stron rządowych i organizacji non-profit;

- kontaktowanie się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych;
- wykorzystanie wyszukiwarek internetowych;
- konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach niepożądanych i incydentach medycznych oraz danych na temat reklamacji;
- wykorzystanie danych z dokumentacji wyrobu medycznego dostępnej na stronach internetowych organów kompetentnych w obszarze wyrobów medycznych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Komisji Europejskiej, FDA oraz baz m.in. MAUDE, ECRI, DEAN, EUDAMED (w tym analiza komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania danej technologii) i innych;
- uwzględnienie wyników badań postmarketingowych, m.in. w celu określenia wpływu krzywej uczenia się na uzyskane wyniki.

3.2.2. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania powinna zostać opracowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego i być zgodna z zaleceniami Cochrane Handbook oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD), wskazanymi przez EUnetHTA (16), które dotyczą prawidłowego przeprowadzenia przeglądu systematycznego. Zaleca się stosowanie strategii wyszukiwania o wysokiej czułości. Jedynie w przypadku dużej liczby zwrotów można zwiększać swoistość przeszukiwania kosztem jego czułości. Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością, wymagane jest uzasadnienie takiego postępowania. Kryteria wyszukiwania powinny uwzględniać elementy schematu PICOCS, zdefiniowanego w rozdziale 2. Analiza problemu decyzyjnego. Strategia wyszukiwania powinna umożliwić zidentyfikowanie dowodów naukowych odnoszących się do wnioskowanego wyrobu medycznego (konkretnej nazwy handlowej produktu). W przypadku niezidentyfikowania wystarczającej liczby badań dla ocenianego wyrobu medycznego, należy rozważyć możliwość uwzględnienia danych dla wyrobu medycznego starszej generacji (w przypadku gdy takie dane istnieją) i uzasadnić takie postępowanie wraz z opisem obszaru niepewności. Nie zaleca się stosowania w strategii wyszukiwania słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych. Ewentualne ograniczenia wprowadzone do strategii wyszukiwania należy uzasadnić.

W przypadku wyrobów medycznych nie zaleca się stosowania ograniczeń wyszukiwania dotyczących rodzaju badań.

Efektem końcowym wyszukiwania powinno być zgromadzenie wszystkich dostępnych i aktualnych badań i danych niezbędnych do wykonania rzetelnej oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz profilu bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej.

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

Proces wyszukiwania danych i informacji trzeba szczegółowo opisać w odniesieniu do każdej przeszukanej bazy, aby można było ocenić jego poprawność oraz umożliwić jego powtórzenie w przypadku weryfikacji analizy (16). Przedstawienie wyników wyszukiwania powinno zawierać następujące informacje:

- słowa kluczowe i deskryptory zastosowane w czasie wyszukiwania,

- użyte operatory logiki Boole'a,
- użyte filtry,
- przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania,
- liczby odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.

3.2.3. Selekcja dowodów naukowych

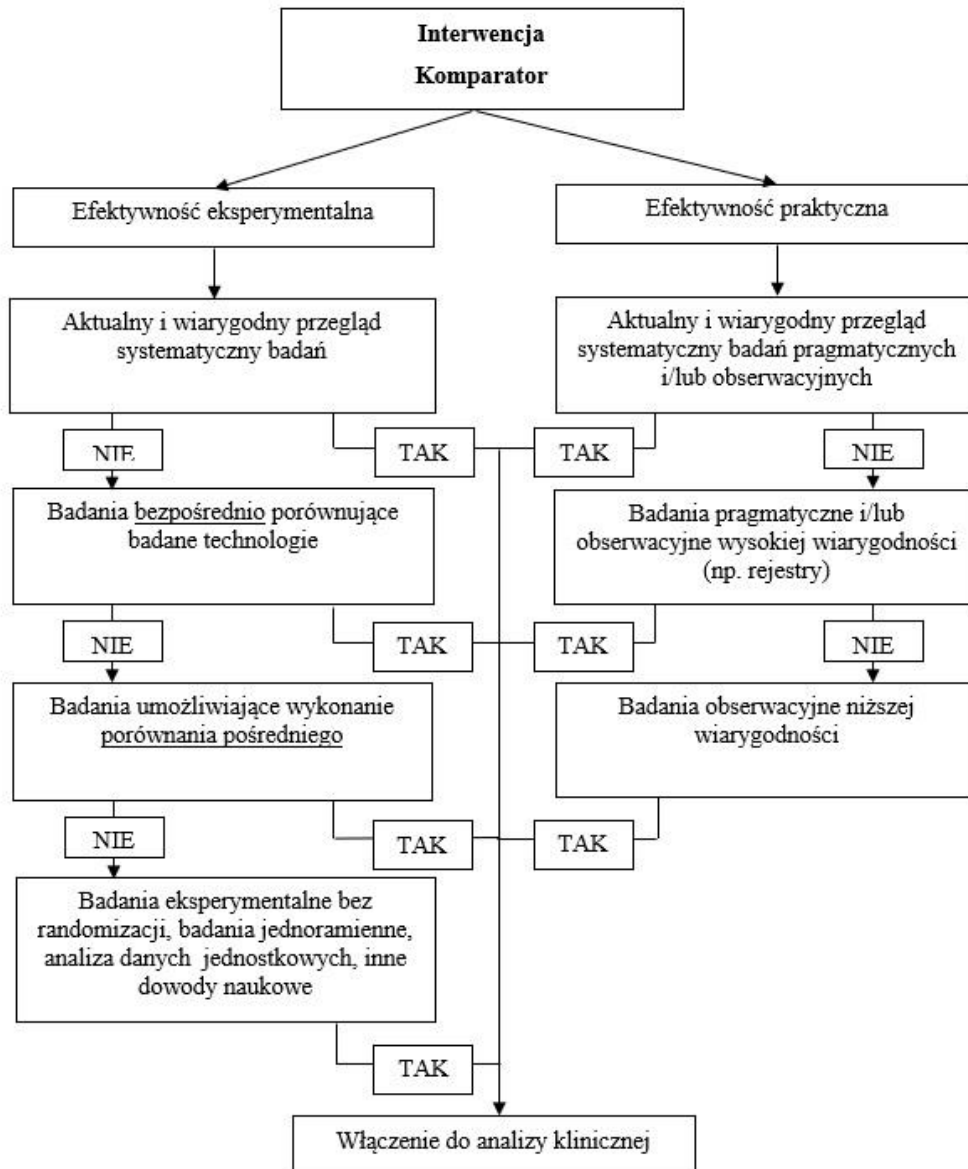
Proces weryfikacji, mający na celu ocenę, czy odnalezione doniesienia naukowe spełniają kryteria włączenia do analizy, należy przeprowadzić etapowo. Pierwszy etap obejmuje selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a dalsze – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Selekcja badań powinna być dokonywana na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOCS (protokół przeglądu systematycznego). Należy przeprowadzić pilotaż selekcji badań na wybranej próbie odnalezionych doniesień naukowych w celu zweryfikowania czy predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia są jasne i wystarczająco precyzyjne.

W sytuacji, gdy populacja docelowa, zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego, nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej. W takim przypadku należy przedyskutować potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej.

W procesie selekcji należy wyróżnić doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej.

Selekcja badań pierwotnych powinna dotyczyć publikacji w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych językach.

Algorytm postępowania w selekcji badań i włączaniu ich do analizy skuteczności eksperymentalnej i praktycznej zaprezentowano na rys. 1.



Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji badań i włączeniu ich do analizy klinicznej

W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej wyłącznie w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (odnaleziony przegląd lub przeglądy systematyczne są aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu należy przeprowadzić przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie. Na wszystkich etapach selekcja badań w ramach przeglądu systematycznego powinna być wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, którzy pracują niezależnie. Należy podać stopień zgodności¹⁸ między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Preferowaną metodą rozstrzygnięcia niezgodności jest uzyskiwanie konsensusu. W odpowiednich miejscach opracowania (ekstrakcja i selekcja badań) należy podać inicjały analityków wykonujących poszczególne zadania.

¹⁸ Na przykład w postaci współczynnika kappa.

Analiza powinna przejrzysto informować o liczbie doniesień naukowych zidentyfikowanych na poszczególnych etapach selekcji badań. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA (17, 18). Należy także przedstawić przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji, w tym szczegółowe przyczyny wykluczenia w przypadku publikacji ocenianych na podstawie pełnego tekstu.

3.2.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Ocena jakości dowodów naukowych pozwala określić ich wiarygodność wewnętrzną¹⁹ (ang. *internal validity*) oraz zewnętrzną²⁰ (ang. *external validity*).

Ocena jakości dowodów dostarczanych przez badania włączone do analizy wymaga rozważenia szeregu czynników:

- metodyki przeprowadzania poszczególnych badań,
- ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias*),
- spójności pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu (ang. *consistency*),
- stopnia, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której ma dotyczyć analiza (ang. *indirectness*),
- nieprecyzyjnego oszacowania efektów (ang. *imprecision*),
- wybiórczej publikacji badań (ang. *publication bias*),
- stosowania zastępczych punktów końcowych zamiast istotnych klinicznie.

Dobłą praktyką oceny wiarygodności badań z randomizacją i badań z grupą kontrolną bez randomizacji jest przeprowadzenie procesu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w aktualnych wytycznych EUnetHTA (6) lub Cochrane Handbook (19).

3.2.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja dowodów naukowych

Wszystkie badania odnoszące się do określonego problemu klinicznego należy zestawić w tabeli. Wykaz ten musi zawierać liczbę i typ włączonych badań oraz charakterystykę każdego z nich, uwzględniającą: okres obserwacji, liczbę ośrodków wykonujących badanie, listę sponsorów, liczebność badanej próby, charakterystykę pacjentów, szczegóły interwencji oraz komparatora (jeśli jest uwzględniony w badaniach), oceniane punkty końcowe i uzyskane wyniki oraz inne informacje, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej.

Należy przedstawić zwięzłą charakterystykę każdego badania włączonego do analizy, która następnie zostanie zamieszczona w aneksie do raportu HTA.

W odniesieniu do randomizowanego badania klinicznego należy określić przyjęte podejście do testowania hipotezy (ang. *superiority, non-inferiority, equivalence*).

¹⁹ Wiarygodność wewnętrzna (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

²⁰ Wiarygodność zewnętrzna (ang. *external validity*), nazywana również przydatnością (ang. *applicability*) bądź generalizacją (ang. *generalizability*), oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej, tj. określa, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zestawienie powinno zostać oparte na klasyfikacji doniesień naukowych zamieszczonej w Tab. 1 wraz z podaniem typu włączonego badania.

Tab. 1. Klasyfikacja doniesień naukowych²¹

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 z grupą kontrolną	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IV	Badanie jednoramienne
Badanie opisowe	VA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	VB	Seria przypadków – badanie posttest
	VC	Inne badanie grupy pacjentów
	VD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	VI	Opinia ekspertów oparta na doświadczeniu klinicznym oraz raporty paneli ekspertów

W ostatecznej ocenie wykorzystuje się przede wszystkim odnalezione badania z najwyższego poziomu klasyfikacji – przeglądy systematyczne RCT (z metaanalizą danych pojedynczych pacjentów (21), metaanalizą wyników włączonych badań pierwotnych lub bez metaanalizy), odzwierciedlające problem

²¹ 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 (20).

kliniczny pod względem populacji docelowej, komparatora, badanego punktu końcowego pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Wartość materiałów dowodowych na każdym poziomie hierarchii zależy przede wszystkim od jakości metodycznej włączonych badań oraz związku zgromadzonych danych z problemem decyzyjnym.

W opracowaniu należy przedstawić wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówić ograniczenia odnalezionych prac, w szczególności w kontekście celu i zakresu przeprowadzanej analizy klinicznej. Odnalezione opracowania można również wykorzystać jako źródło informacji o praktyce analitycznej w danym problemie decyzyjnym.

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

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

3.3. Synteza danych

Synteza, czyli proces agregacji danych pochodzących z odrębnych badań pierwotnych, służy wyciągnięciu wniosków z całej puli dostępnych danych oraz określeniu stopnia niepewności uzyskanych oszacowań. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii względem komparatora należy wyrazić za pomocą estymatora parametru adekwatnego do charakteru rozpatrywanego punktu końcowego.

Zalecane jest przedstawienie lub oszacowanie wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego (rozdz. 2.5. Efekty zdrowotne).

Wyniki postępowania należy poddać analizie w okresie obserwacji dostosowanym do założonego okresu użytkowania. Ocena wyników postępowania w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w przypadku problemów zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji, jakkolwiek w niektórych sytuacjach ocena skuteczności postępowania – ze względu na długie oczekiwane przeżycie – będzie musiała być oparta na wynikach uzyskanych w krótszym okresie obserwacji (11).

Nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post hoc*. W uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji) dopuszcza się wykorzystanie danych z analiz *post hoc*, jednak wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością. Należy odróżnić analizy *post hoc* od analiz w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na różne rokowanie, zaplanowanych a priori najlepiej ze stratyfikacją, zakładających efekt działania wyrobu obserwowany w całej badanej populacji.

Stosowanie złożonych punktów końcowych zalecane jest wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane zostały z zastosowaniem skal lub kwestionariuszy, należy przedstawić informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy–chory) konieczne jest uzasadnienie punktu odcięcia (11).

Zalecane jest przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników (metaanalizy) pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań; szczegółowe

omówienie warunków przeprowadzenia metaanalizy znajduje się w rozdziale 3.3.2. Metaanaliza (synteza ilościowa). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej syntezy wyników należy wykonać syntezę jakościową, ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.

Oprócz standardowych informacji wyodrębnionych z włączonych badań, dotyczących ich charakterystyki (patrz szczegółowe informacje w rozdziale 3.2.5.) oraz wyników uzyskanych w zakresie uwzględnionych punktów końcowych, należy uwzględnić dane charakterystyczne dla wyrobów medycznych, m.in. krzywą uczenia, uwarunkowania techniczne (np. serwisowanie) oraz inne zidentyfikowane czynniki modyfikujące skuteczność ocenianego wyrobu medycznego.

3.3.1. Synteza jakościowa

Należy wykonać zestawienie danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora, umieszczając je w jednolitym formacie tabelarycznym. Zestawienie to powinno uwzględniać dokonaną uprzednio ocenę wiarygodności źródła i jakości danych (5). Rozdział powinien zawierać wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Należy przedstawić wyniki każdego badania, w którym oceniono dany (analizowany) punkt końcowy. 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 wynikami włączonych badań, a także między porównywanymi technologiami medycznymi.

Dane liczbowe należy przedstawić w tabeli zawierającej:

- liczebność 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 odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,
- parametry pozwalające na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych (22)) wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

3.3.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)

Przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań.

Jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, w ramach analizy wrażliwości 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 wyłączenia.

Opracowanie metaanalizy powinno być zgodne z wytycznymi Cochrane Collaboration (19), a raportowanie – zgodnie z wytycznymi PRISMA (17, 18).

3.3.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe

W przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu *head-to-head*), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przeprowadzić analizę jakościową wyników.

Identyfikacja badań w celu przeprowadzenia porównania pośredniego powinna być oparta na przeglądzie systematycznym. Zaleca się przeprowadzenie dokładnej analizy metodyki badań oraz oceny różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia.

Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metody Buchera²², porównania mieszanego/sieciowego (ang. *mixed treatment comparison*) metodą Bayesa²³, metaanalizy sieciowej metodą Lumleya (ang. *Lumley network meta-analysis*) lub metaregresji. W przypadku zastosowania podejścia bayesowskiego należy ze szczególną uwagą dokonać weryfikacji wiarygodności uzyskanych wyników (10, 23).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

Przed przystąpieniem do wykonania obliczeń należy uzasadnić kryteria doboru konkretnej metody analitycznej. Ostateczny wybór metody analitycznej powinien być uzależniony od typu dostępnych danych (10). Interpretacja wyników jakichkolwiek porównań pośrednich powinna być bardzo ostrożna. W każdym przypadku przeprowadzania porównania pośredniego jego wyniki powinny zostać poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego (9).

3.4. Ocena skuteczności klinicznej

3.4.1. Cel zastosowania interwencji

Analizę skuteczności klinicznej wykonuje się w celu oceny spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem danej technologii medycznej. Zastosowanie technologii medycznych może wiązać się z:

- wyleczeniem (pacjent nie wymaga dalszego leczenia),
- przedłużeniem życia,

²² Gdy celem analizy jest porównanie ze sobą dwóch wyrobów poprzez wspólną interwencję kontrolną.

²³ Gdy celem analizy jest porównanie ze sobą również więcej niż dwóch interwencji.

- poprawą jego jakości.

Posłużenie się w badaniu zastępczymi punktami końcowymi (surogatami) bazuje na domniemaniu związku wyniku opartego o surogat z istotnym klinicznie punktem końcowym. Jednak założenie to nie zawsze znajduje potwierdzenie i jest źródłem niepewności.

3.4.2. Zakres oceny skuteczności klinicznej

Oceny skuteczności dokonuje się przez porównanie estymatorów parametrów odnoszących się do istotnych klinicznie punktów końcowych. Estymatory te mają za zadanie oszacować wpływ na przeżycie i jakość życia. Szczególnie wartościowa jest analiza Kaplana-Meiera, która ilustruje zmiany w czasie (ang. *time-to-event analysis*).

W analizie przeżycia zaleca się raportowanie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); należy przedstawić dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona na podstawie wyników w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej konieczne jest wiarygodne wykazanie ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi (9). Walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonywana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

3.5. Ocena bezpieczeństwa

3.5.1. Cel

Analizę bezpieczeństwa wykonuje się w celu oceny ryzyka związanego ze stosowaniem danej technologii medycznej (5, 19). Uwzględnia się tu zdarzenia niepożądane i incydenty medyczne – z zachowaniem rozróżnienia między nimi.

Definicje tych pojęć – zdarzenia niepożądane i incydentu medycznego oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jak i innych pojęć stosowanych w ocenie bezpieczeństwa wyrobów medycznych – znajdują się w Ustawie z dnia 20 maja 2010 roku o wyrobach medycznych (Dz.U. z 2010 r. poz. 175 z późn. zm.) oraz w Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG. W odniesieniu do innych kwestii związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa wyrobów medycznych należy odnieść się do międzynarodowych wytycznych.

Ocenę ryzyka można przeprowadzić na podstawie obserwacji, jednak w przypadku, gdy są one zbyt krótkie lub dotyczą zbyt małej populacji, mogą nie pozwolić na wykrycie potencjalnych niebezpiecznych zjawisk, co jest źródłem niepewności. Niepewność ta ma szczególnie duże znaczenie w przypadku, gdy punkty końcowe nie odnosiły się do badania przeżycia.

Celem oceny bezpieczeństwa powinno być (24):

- zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych i incydentów medycznych związanych z użytkowaniem wyrobu medycznego;
- ich ocena, m.in. pod względem częstości występowania i istotności klinicznej;
- porównanie profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej z profilem bezpieczeństwa komparatora;

- ocena niepewności związanej ze zbyt małą populacją badaną lub zbyt krótkim czasem obserwacji.

3.5.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. W niektórych przypadkach zakres ten może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, często jednak wymaga rozszerzenia o serie lub opisy przypadków. Ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących zdarzenia niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie zdarzenia niepożądane (19). W zakresie oceny bezpieczeństwa, należy uwzględnić również elementy charakterystyczne dla wyrobów medycznych, takie jak krzywa uczenia, uwarunkowania techniczne (np. serwisowanie) oraz inne zidentyfikowane czynniki modyfikujące bezpieczeństwo ocenianego wyrobu medycznego.

Jeżeli poziom niepewności jest wysoki (np. zbyt krótki okres obserwacji, zbyt małe populacje do wykrycia zdarzeń rzadkich), należy rozważyć rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, zarówno w zakresie populacji pacjentów, u których dany wyrób medyczny był stosowany, jak i metodyki włączonych badań.

W przypadku zidentyfikowania wielu różnorodnych zdarzeń niepożądanych/ incydentów medycznych dopuszcza się zawężenie oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń niepożądanych/incydentów medycznych (najczęstszych, ciężkich zdarzeń niepożądanych) wraz z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych (19, 24). Przyjęty zakres analizy należy uzasadnić.

3.6. Przedstawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki badań klinicznych powinny być prezentowane za pomocą estymatorów parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów. Wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych należy zaprezentować w postaci estymatorów parametrów względnych i bezwzględnych, a dla wyników ciągłych w postaci średnich różnic, w każdym przypadku z 95-procentowymi przedziałami ufności dla szacowanego parametru. (22) W przypadku braku możliwości oceny porównawczej wyniki badań włączonych do analizy powinno się zestawiać tabelarycznie (np. badania jednoramienne, analiza danych nt. bezpieczeństwa).

Wyniki metaanaliz należy zaprezentować za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz wykresu typu drzewkowego (ang. *forest plot*). Należy zapewnić dostęp do danych cząstkowych, tj. wyników poszczególnych badań włączonych do metaanalizy. Jeżeli jest to możliwe, integralną częścią prezentacji każdego wyniku liczbowego powinno być odniesienie się do jego istotności statystycznej (p -wartość, przedział ufności). Dla każdej metaanalizy należy przedstawić wyniki testu heterogeniczności zgodnie z metodami Cochrane Handbook (19). Należy oddzielnie przedstawić wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej.

Zasady wykorzystania istotnych klinicznie punktów końcowych, zastępczych punktów końcowych oraz złożonych punktów końcowych omówiono w rozdziale 2.5. **Efekty zdrowotne.**

Dobłą praktyką jest przedstawianie całości dowodów naukowych dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla podejmowania decyzji w praktyce klinicznej (wnioskowania o skuteczności

i bezpieczeństwie) w postaci tabeli – zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji, wiarygodności danych i pewności co do wyniku (ang. *summary of findings table*), zgodnie z wytycznymi EUnetHTA lub aktualnym podręcznikiem Cochrane Handbook (19) w tym zakresie.

W ramach raportowania wyników badań pierwotnych należy dokładnie opisać sposoby postępowania z danymi utraconymi (11).

3.7. Ograniczenia

W części dotyczącej ograniczeń należy przedstawić oddzielnie ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych. Należy wskazać, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny.

W części dotyczącej ograniczeń analizy należy przedstawić ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków.

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

3.8. Dyskusja

Diskusja odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście problemu decyzyjnego sprecyzowanego przed przeprowadzeniem analizy i przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego. 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, a także omówić wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości. Należy przeprowadzić dyskusję o możliwości wnioskowania na podstawie danej analizy o rzeczywistej wartości klinicznej ocenianej technologii. Należy przedstawić rezultaty innych analiz HTA dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówić uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic. W dyskusji należy również odnieść się do specyficznych cech ocenianego wyrobu medycznego (m.in. krzywa uczenia się, uwarunkowania techniczne oraz inne zidentyfikowane czynniki modyfikujące skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianego wyrobu medycznego).

W dyskusji powinna zostać omówiona jakość materiału dowodowego szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych. Jeśli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, omówienie należy uzupełnić krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych oraz innych informacji, w tym danych technicznych dotyczących wyrobu.

3.9. Wnioski końcowe

Podstawowe wnioski wypływające z analizy klinicznej należy ująć syntetycznie. Głównym elementem powinno być przedstawienie informacji niezbędnych do określenia²⁴:

- skuteczności klinicznej i praktycznej wyrobu medycznego, w szczególności należy odnieść się do wpływu na wyleczenie, przeżycie i jakość życia,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wiarygodności i precyzji oszacowań.

Wyniki analizy klinicznej stanowią podstawę analizy ekonomicznej.

Podsumowanie powinno zawierać zestawienie danych będących podstawą analizy ekonomicznej. W przypadku, gdy nie jest prowadzona analiza ekonomiczna, odstępuje się od zestawienia.

²⁴ W rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.).

4. Analiza efektów pozaklinicznych

Możliwość wykonania analizy efektów pozaklinicznych (AEPk) dotyczy sytuacji, w której postulowane są efekty zastosowania ocenianej technologii medycznej wykraczające poza wyniki zdrowotne. Informuje o korzyściach wynikających z zastosowania nowych technologii w zakresie zużycia dóbr. Wyniki takiej analizy są najczęściej prezentowane w postaci zestawień zużycia dóbr w jednostkach naturalnych, zwyczajowo używanych do ich pomiaru. Zużycie dóbr musi być mierzone stosownie do prezentowanej perspektywy i musi odzwierciedlać realne zdarzenia mające swoje konsekwencje ekonomiczne. Wyniki tej części raportu mogą stanowić podstawowe kryterium uzasadniające szersze wykorzystanie nowej technologii, ale też może stanowić uzupełnienie do analizy klinicznej. Dane uwzględnione w tej analizie mogą stanowić źródło danych do analiz ekonomicznych i analizy wpływu na budżet.

4.1. Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy efektów pozaklinicznych należy włączać dowody możliwie najwyższej jakości. Najwyższej jakości danych dostarczają bezpośrednie pomiary zużycia zasobów.

Dowody wynikające z pomiarów pośrednich (np. wynikające z właściwości wyrobu, cech technicznych takich jak np. większa wytrzymałość) charakteryzują się niższą jakością.

W przypadku braku pomiaru bezpośredniego, należy przedstawić i uzasadnić związek właściwości wyrobu medycznego ze zużyciem ocenianego dobra, np. nowy typ opatrunku wymaga rzadszej zmiany lub nowy typ cewnika umożliwia pacjentom samodzielną wymianę, co przyczynia się do możliwego ograniczenia wykorzystania zasobów, np. czasu pracy pielęgniarki.

4.2. Dane

Poszukiwane w toku analizy dane powinny dotyczyć zużycia dóbr w trakcie stosowania ocenianej technologii i komparatora. Dobra te powinny spełniać wymagania analogiczne do tych, które są stosowane w rachunku księgowym (możliwość zastosowania cenników komercyjnych).

Przedstawiona poniżej metodyka wyszukiwania danych nie wyklucza pragmatycznego podejścia do uzyskania określonych danych wejściowych, w oparciu, w pierwszym rzędzie, o dokumenty, w których te specyficzne informacje powinny się znajdować, np. informacje o warunkach zastosowania czy mocy znajdujące się w specyfikacji wyrobu. W takim przypadku należy podać uzasadnienie wykorzystania takiego źródła danych i odstąpić od systematycznego procesu wyszukiwania.

4.2.1. Źródła danych

Najlepszym źródłem danych do tej analizy są badania, których pierwotnym celem jest ocena zużycia zasobów. Powinny one dotyczyć warunków funkcjonowania w populacji polskiej, z uwzględnieniem najbardziej uzasadnionych komparatorów (technologii zastępowanych). W przypadku dostępności wyników takich badań przeprowadzonych np. na potrzeby procesu refundacyjnego można odstąpić od analizy innych źródeł.

W przypadku braku danych polskich, można wykorzystać wyniki badań przeprowadzonych w innych krajach.

Źródłem danych mogą być również wyniki badań klinicznych, w ramach których analizowano zużycie zasobów lub które udostępniają takie dane.

Źródłem danych może być dokumentacja techniczna.

W ramach analizy porównawczej należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie danych kosztowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu.

Dodatkowym źródłem informacji mogą być opracowania wtórne obejmujące niezależne raporty oceny zużycia zasobów.

Możliwe jest uzupełnienie przeszukiwania baz informacji medycznych zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale 3.2.1.

4.2.2. Strategia wyszukiwania

W przypadku podjęcia decyzji o przeprowadzeniu wyszukiwania informacji, strategia wyszukiwania i selekcja dowodów powinny zostać przeprowadzone w sposób systematyczny (zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziałach 3.2.2. i 3.2.3).

Efektym końcowym wyszukiwania powinno być zgromadzenie wszystkich dostępnych danych niezbędnych do wykonania rzetelnej oceny zużycia zasobów przedmiotowej technologii medycznej i komparatora.

4.2.3. Selekcja dowodów

Proces weryfikacji, mający na celu ocenę, czy odnalezione dane spełniają kryteria włączenia do analizy, należy przeprowadzić etapowo. Etap ten obejmuje selekcję na podstawie adekwatności mierzonych punktów końcowych do zidentyfikowanych problemów decyzyjnych.

Krytycznym elementem decydującym o wartości analiz jest właściwy, kompletny zestaw danych. Nieuwzględnianie istotnych danych często decyduje o nieprawidłowych wnioskach z analiz ekonomicznych, czy wpływu na budżet. Przy selekcji dowodów należy również oceniać zjawisko redundancji (nadmiarowości), np. koszty świadczeń w ramach katalogu grup JGP NFZ (obejmujące koszt pracy personelu) i koszty pracy pielęgniarki na podstawie ankiet kosztowych (nie można takich danych sumować).

Na wszystkich etapach selekcja powinna być wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, którzy pracują niezależnie. Należy podać stopień zgodności²⁵ między analitykami dokonującymi selekcji. Preferowaną metodą rozstrzygania niezgodności jest uzyskiwanie konsensusu. W odpowiednich miejscach opracowania należy podać inicjały analityków wykonujących poszczególne zadania.

4.2.4. Ocena jakości dowodów

Ocena jakości dowodów powinna być analogiczna do przeprowadzanej w ramach analizy klinicznej, jednak ze szczególnym uwzględnieniem uwarunkowań lokalnych i specyfiki ocenianego dowodu.

²⁵ Na przykład w postaci współczynnika kappa.

4.2.5. Przedstawienie danych

W celu przedstawienia danych pozaklinicznych należy zestawić w tabelach wszystkie źródła danych odnoszące się do ocenianego zagadnienia. Wykaz ten musi zawierać charakterystykę źródła danych, listę sponsorów, datę oceny, liczebność badanej próby, charakterystykę pacjentów, szczegóły interwencji i uzyskane wyniki oraz inne informacje, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej.

4.3. Synteza danych

Jeśli istnieje możliwość wykonania syntezy danych, należy ją wykonać zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale Analiza kliniczna.

Wyniki ocenianej technologii względem komparatora należy wyrazić za pomocą parametru adekwatnego do charakteru rozpatrywanego punktu końcowego.

Zalecane jest przedstawienie lub oszacowanie wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Jeśli ocena efektywności pozaklinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie pomiarów pośrednich dotyczących efektów pozaklinicznych, konieczne jest wiarygodne wykazanie ich związku ze zużyciem zasobów. Walidacja pomiarów pośrednich powinna być dokonywana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Gdy wyniki oceny uzyskane zostały przy użyciu skal lub kwestionariuszy, należy przedstawić informacje o ich walidacji oraz istotności wyników i wiarygodności oszacowań kosztowych.

4.3.1. Synteza jakościowa

Należy wykonać zestawienie danych dotyczących zużycia zasobów rozpatrywanej technologii i komparatora, umieszczając je w jednolitym formacie tabelarycznym.

Zestawienie należy przedstawić w formie umożliwiającej porównanie wyników poszczególnych źródeł danych dla określonego punktu końcowego. Taki sposób prezentowania służy wykrywaniu potencjalnych podobieństw lub różnic między wynikami włączonych danych, a także między porównywanymi technologiami medycznymi.

Dane liczbowe należy przedstawić w formie tabeli zawierającej liczebność próby dla każdej z interwencji oraz wynik w postaci średniej a w przypadku jej braku w postaci innego estymatora dla wartości oczekiwanej – w każdym przypadku wraz 95-procentowym przedziałem ufności dla wartości oczekiwanej.

4.3.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)

Jeśli istnieje możliwość wykonania metaanalizy, należy ją wykonać zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale Analiza kliniczna.

4.3.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe

Porównania pośrednie proste i sieciowe, należy wykonać zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale Analiza kliniczna.

4.4. Przedstawienie wyników

Wyniki metaanaliz należy zaprezentować zgodnie ze sposobem opisanym w rozdziale Analiza kliniczna.

4.5. Ograniczenia

W części dotyczącej ograniczeń należy przedstawić oddzielnie ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych. Należy wskazać, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny.

Opisując ograniczenia analizy należy przedstawić ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przeszacowania niepewnych danych i możliwości pominięcia istotnych danych.

4.6. Dyskusja

Dyskusja odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście problemu decyzyjnego sprecyzowanego przed przeprowadzeniem analizy i przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego. 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, a także omówić wyniki w kontekście analiz przeprowadzonych w innych krajach. Należy przedstawić rezultaty innych analiz HTA dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówić uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic. Należy przeprowadzić dyskusję o możliwości wnioskowania na podstawie danej analizy o rzeczywistej wartości pozaklinicznej ocenianej technologii. W dyskusji należy również odnieść się do specyficznych cech ocenianego wyrobu medycznego (m.in. krzywa uczenia się, uwarunkowania techniczne).

W dyskusji powinna zostać omówiona jakość dowodów szczególnie istotnych dla oceny zużycia zasobów.

4.7. Wnioski końcowe

Podstawowe wnioski wypływające z analizy danych pozaklinicznych należy ująć syntetycznie. Głównym elementem powinno być przedstawienie wniosków na podstawie zestawienia wyników analizy.

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 powinny odnosić się m.in. do różnic i ich istotności (znaczenia), a nie ograniczać się do istotności statystycznej uzyskanych wyników.

5. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna ma na celu wnioskowanie o zasadności ekonomicznej finansowania nowych technologii ze środków publicznych.

Uzasadnieniem wprowadzania nowej technologii medycznej powinna być jej opłacalność w zakresie uzyskiwania z jej udziałem korzyści zdrowotnych. Jednak w przypadku niektórych technologii decydujące argumenty mogą dotyczyć aspektów finansowych wyrażanych w jednostkach monetarnych (rentowność inwestycji).

Zasadne jest dostosowanie użytych technik analitycznych i wynikowych wskaźników do specyfiki profilu korzyści ocenianej technologii.

5.1. Źródła danych

5.1.1. Źródła danych klinicznych i pozaklinicznych

Podstawowe dane dotyczące efektywności ocenianej technologii do przygotowania analizy ekonomicznej muszą wynikać z analizy klinicznej, analizy efektów pozaklinicznych oraz analizy problemu decyzyjnego.

Dane dotyczące względnej efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej i uwzględniać wszystkie istotne punkty końcowe. Wybór punktów końcowych do modelowania powinien być uzasadniony.

W przypadku dostępności danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej należy oddzielnie przedstawić i ocenić wiarygodność tych danych, jak i przeanalizować wpływ źródła danych na wynik analizy.

Do oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby należy poszukiwać danych dotyczących efektywności praktycznej. W przypadku wykorzystywania danych z prób klinicznych do opisanego naturalnego przebiegu choroby należy przedstawić argumenty przemawiające za ich wiarygodnością (patrz Tab. 2: Identyfikacja danych wejściowych).

5.1.2. Źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Wybór wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym ma kluczowy wpływ na wyniki analizy kosztów użyteczności. Różne metody pomiaru użyteczności mogą dostarczać odmienne wyniki dla tych samych stanów zdrowia. Tym, co decyduje o wyniku analizy ekonomicznej, nie jest wartość bezwzględna użyteczności, ale różnice między użytecznościami stanów zdrowia wyróżnionymi w modelu. Z tego powodu wskazane jest konsekwentne stosowanie jednej metody pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie.

Preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L) lub inne zwalidowane dla warunków polskich skale, w przypadku których powszechność wykorzystania zapewnia największą porównywalność wyników analiz ekonomicznych. W przypadku wyrobów medycznych, dla których zmiany stanów zdrowia mogą być niewielkie i poza skalą czułości ww. kwestionariuszy, zaleca się użycie specyficznych skal pomiarowych. Przy braku zwalidowanych narzędzi możliwe jest odstępianie od analizy kosztów użyteczności.

Szczegółowy opis sposobu poszukiwania wartości użyteczności do analizy użyteczności kosztów przedstawiono w Aneksie 2.

5.1.3. Źródła danych kosztowych

Do ustalenia danych kosztowych niezbędne jest określenie zużycia zasobów i cen jednostkowych.

Ustalanie zużycia zasobów

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

- perspektywa analizy,
- udział danego składnika w koszcie całkowitym lub inkrementalnym,
- dostępność i wiarygodność danych.

W zbieraniu informacji dotyczących zużycia zasobów rzeczowych możliwe jest wykorzystanie m.in. następujących źródeł danych: publikowane i niepublikowane badania epidemiologiczne, narodowe dane statystyczne, badania rynku, rejestry, różnorodne bazy danych, opinie ekspertów oraz opinie organizacji pozarządowych działających na rzecz pacjentów. Należy przedstawić sposób wyszukiwania, kryteria wyboru źródeł danych, zalety i wady wykorzystanych źródeł oraz kryteria doboru danych i metody ich analizowania. W analizie należy korzystać z danych, których użycie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań.

Zaletą pierwotnych danych o zużytych zasobach jest duża dokładność, wadami – czasochłonność i pracochłonność ich pozyskania. Niedogodność stanowi także to, że dane gromadzone w ramach badań zawierają również 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.

Ustalanie cen

Ceny jednostkowe zużywanych zasobów muszą być określone zgodnie z perspektywą analizy. Możliwe jest zastosowanie sposobów monetarnej oceny zużytych zasobów, które wykorzystują, m.in.:

- bezpośrednią kalkulację,
- dane z przetargów (zamówienia publiczne),
- cenniki i taryfikatory,
- w przypadku wyrobów / świadczeń złożonych, systemów – kalkulacja ceny.

Cenniki powinny odpowiadać rzeczywistym transakcjom, które będą towarzyszyły realizacji świadczenia (np. ceny hurtowe vs ceny detaliczne).

5.1.4. Źródła do porównań z innymi analizami farmakoeconomicznymi

W ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy. W ramach przeglądu systematycznego

zalecane jest przeszukanie co najmniej bazy MEDLINE²⁶. W przypadku nieodnalezienia publikacji w tej bazie informacji medycznej można ich poszukiwać na stronach stowarzyszeń zajmujących się tematyką FE, HTA, EBHC itd. oraz zastosować wyszukiwanie przez wyszukiwarki internetowe. Wyniki, założenia, jak i zastosowaną metodykę odnalezionych analiz należy odnieść do wyników otrzymanych w opracowanej analizie ekonomicznej.

5.1.5. Wiarygodność źródeł danych

W przypadku wykorzystania danych, takich jak panele eksperckie, badania marketingowe, opinie organizacji pozarządowych działających na rzecz pacjentów, ważne jest, aby przedstawić konflikty interesów oraz możliwe źródła błędu systematycznego.

5.2. Ocena kosztów (wydatków)

W analizie ekonomicznej należy uwzględniać koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej. Identyfikacja kategorii kosztów oraz zdefiniowanie sposobu ich pomiaru i oceny są ściśle powiązane z wyborem perspektywy i horyzontu czasowego analizy.

5.2.1. Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów

Identyfikacja zużytych zasobów wiąże się z koniecznością określenia, które zasoby są odpowiednie dla badanego problemu (choroby, interwencji). Uwzględnienie zasobów generujących koszty powinno być zgodne z opisem problemu zdrowotnego i ocenianej technologii przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego (rozdz. 2.).

Do pomiaru zużytych zasobów może być wykorzystana zarówno metoda mikrokosztów, jak i metoda kosztów ogólnych, różniące się precyzją oceny użytych zasobów. W jednej analizie można zastosować obie metody. Im większy jest wpływ danego składnika kosztów na wartość całkowitą lub inkrementalną, tym większa powinna być precyzja jego oszacowania.

Rodzaje kategorii kosztów

Ocena całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów powinna uwzględniać istotne z perspektywy prowadzonej analizy:

- bezpośrednie wydatki związane z zakupem wyrobu medycznego i innych technologii medycznych;
- wydatki związane z użytkowaniem (dodatkowe działania, np. praca pielęgniarki, materiały eksploatacyjne, elementy zużywające się, np. baterie);
- dodatkowe nakłady w systemie ochrony zdrowia związane z wdrożeniem ocenianej technologii np. koszty szkoleń personelu i pacjentów;
- wydatki/oszczędności w zakresie innych świadczeń (np. skrócenie czasu i zmniejszenie liczby hospitalizacji);

²⁶ W CoreModel® EUnetHTA zalecane jest wyszukiwanie analiz ekonomicznych w bazach Summarized Research in Information Retrieval for HTA (SuRe Info), <http://www.htai.org/vortal/?q=sure-info> oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD), <https://www.york.ac.uk/crd/>.

- w przypadku stosowania perspektywy społecznej koszty pośrednie lub koszty z perspektywy finansów publicznych wynikające z zastosowania danej technologii (np. umożliwienie powrotu do pracy);
- inne korzyści uzyskane w wyniku zastosowanych technologii.

Koszty powinny być prezentowane odrębnie dla każdej z przyjętych perspektyw (np. pacjenta lub Narodowego Funduszu Zdrowia).

5.2.2. Ustalenie cen

Wybór jednostek pomiaru zużytych zasobów należy uzależnić od przedmiotu pomiaru zużytych zasobów. Preferowane jest wykorzystywanie pozycji rozliczeniowych płatnika publicznego.

Dane cenowe muszą pochodzić z Polski.

Wykorzystywanie lokalnych taryfikatorów opłat jest wskazane szczególnie wtedy, gdy badana technologia jest dostępna tylko w instytucji opieki zdrowotnej określonego typu (różne ceny w różnych typach jednostek).

Często jest to najlepsza i jedyna dostępna metoda, ale opłaty nie zawsze odpowiadają rzeczywistym kosztom. Wykorzystanie opłat jest metodą z wyboru w przypadku analiz przeprowadzanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Jeżeli korzysta się z cenników, gdzie pozycje cennikowe dotyczą świadczeń kompleksowych (np. wyrób medyczny i świadczenie), mających znaczący udział w koszcie całkowitym lub inkrementalnym, może być niezbędne zastosowanie bardziej precyzyjnych metod, np. bezpośredniej kalkulacji ceny.

Analiza cen powinna być wiarygodna, tj. proces powinien być udokumentowany, a źródła danych powinny być aktualne. Oszacowania cen powinny być dopasowane do rzeczywistych procesów transakcyjnych (np. wykorzystanie cen detalicznych, a nie hurtowych w przypadku gdy zakupy będą robione przez pacjentów, a odwrotnie dla podmiotów, gdy liczba wykonywanych świadczeń, jak i sposób zaopatrywania się wskazują na zasadność zakupów hurtowych). Wszystkie decyzje dotyczące wyboru metodyki szacowania cen powinny być opisane i uzasadnione.

5.2.3. Szacowanie zużytych zasobów

Dane dotyczące zużycia zasobów mogą pochodzić z różnych systemów opieki zdrowotnej, ale szacunki muszą dotyczyć warunków polskich oraz powinny odzwierciedlać rzeczywiste przepływy finansowe związane ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów. Preferuje się przeprowadzenie własnych, wiarygodnych badań, mających na celu określenie przepływów finansowych w warunkach polskich. W przypadku wykorzystania danych pochodzących z innych krajów należy oszacować niepewność wynikającą z adaptacji wyników do warunków polskich.

Metody pozyskania i ustalenia danych finansowych (m.in. ustalenie średniej ceny, 95%CI, zmienność geograficzna) powinny być opisane i zwalidowane.

5.3. Przedstawianie danych użytych do modelu

Wszystkie dane wejściowe powinny być przedstawione w sposób analogiczny do metod prezentacji użytych w źródłach danych. Dodatkowo dane zaleca się przedstawić jako oszacowanie średniej

z podaniem 95% przedziału ufności. Sposób przetworzenia danych w celu oszacowania wartości oczekiwanej (oszacowanie na podstawie średniej lub mediany z próby) należy przedstawić w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych. Wymagane jest przedstawienie opisu oraz uzasadnienie metody gromadzenia i analizy danych. Formularze użyte do gromadzenia danych powinny być dołączone do raportu jako załączniki.

5.4. Strategia analityczna

Przewiduje się dwie strategie przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* na podstawie wniosków z przygotowanych wcześniej analiz;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna, badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA. Przy dostosowywaniu analizy do aktualnych warunków należy uwzględnić m.in. charakterystykę polskich pacjentów, uwarunkowania polskiego systemu opieki zdrowotnej, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i ceny.

5.5. Perspektywa

Analizę należy wykonać z dwóch perspektyw: płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta)^{27,28}. W ramach analizy z perspektywy wspólnej należy wyraźnie wydzielić koszty ponoszone przez pacjenta i płatnika publicznego. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.

W uzasadnionych przypadkach wskazane może być wykonanie analizy z perspektywy innych interesariuszy (np. innych płatników publicznych, świadczeniodawców).

5.6. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy powinien być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

- W przypadku technologii medycznych, których wyniki lub koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni (np. interwencja jednorazowa dająca długotrwały efekt).
- W przypadku technologii medycznych, których efekt działania utrzymuje się tylko w czasie stosowania, horyzont czasowy powinien być krótszy i uzasadniony zakładanym czasem użytkowania danego wyrobu medycznego lub wynikami badań klinicznych będących podstawą

²⁷ Zgodnie z art. 25 pkt. 14 lit. c tiret 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 poz. 523).

²⁸ Zgodnie z par. 5 ust. 10 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).

analiz²⁹. Wybór optymalnego horyzontu czasowego powinien być uzasadniony uwarunkowaniami stosowania wyrobu medycznego i dostępnymi danymi.

Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego).

5.7. Techniki analityczne

W ramach analizy ekonomicznej można zastosować różne techniki (typy analizy). Wyboru metody analitycznej dokonuje się w zależności od rodzaju korzyści związanych z ocenianą technologią (rodzaju wyników i jednostek pomiaru tych wyników), jak również od dostępnych danych oraz zasadności i możliwości dokonywania precyzyjnych oszacowań.

Zgodnie z wymaganiami ustawowymi analiza ekonomiczna powinna składać się z analizy kosztów użyteczności lub analizy kosztów efektywności³⁰. Zaleca się wykonywanie analizy kosztów użyteczności oraz analizy kosztów efektywności jednocześnie. W przypadku wyrobów medycznych, dla których uzasadnienie wyboru technologii opiera się na efektach pozaklinicznych, w przedstawianiu tych efektów może być przydatna analiza kosztów i korzyści przedstawionych w jednostkach monetarnych (analiza wydajności kosztów).

Wybór techniki analitycznej powinien być uzasadniony, a wybór jednej techniki nie wyklucza użycia innej jako uzupełniającej.

5.7.1. Analiza kosztów efektywności

Celem analizy kosztów efektywności jest oszacowanie relacji ponoszonych dodatkowo (wraz z wprowadzeniem nowej technologii) kosztów do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych. Wynikiem analizy kosztów użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER). W takim podejściu w liczniku tego wskaźnika agregowane są informacje dotyczące zużycia zasobów finansowych, a w mianowniku agregowane są informacje dotyczące stanów zdrowia.

Podstawową cechą tej techniki analitycznej jest brak konieczności monetaryzacji efektu zdrowotnego. Uzyskiwany efekt zdrowotny przedstawiany jest w jednostkach naturalnych, takich jak zyskane lata życia (ang. *Life-Years Gained*, LYG), a także liczba zdarzeń niekorzystnych, których uniknięto, np. czas wolny od objawów choroby.

Szczególnym przypadkiem analizy kosztów efektywności jest analiza kosztów użyteczności.

²⁹ W związku z szybkim rozwojem technologii wyrobów medycznych i dużym prawdopodobieństwem wprowadzenia na rynek nowych technologii, zazwyczaj wystarczający jest horyzont trzyletni. W przypadku oceny wyrobów, których przewidywany czas stosowania jest krótki, horyzont nie powinien przekraczać pięciu lat. Ze względu na szybki rozwój technologii wyrobów medycznych nie zaleca się stosowania horyzontu czasowego dłuższego niż 20 lat (25).

³⁰ Zgodnie z art. 12 pkt. 7. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 poz. 523).

5.7.2. Analiza kosztów użyteczności

Miarą wyników zdrowotnych w analizie kosztów użyteczności jest QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*), obliczane jako iloczyn lat życia i użyteczności stanu zdrowia. Uzyskana wartość odpowiada ilości zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu.

Wynikiem analizy kosztów użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR), stanowiący iloraz różnicy kosztów i różnicy efektów zdrowotnych (wyrażonych w QALY) porównywanych technologii medycznych.

Uzasadnieniem do stosowania tej techniki jest zapewnienie informacji umożliwiających maksymalizację efektów zdrowotnych w ramach ograniczonych zasobów finansowych.

5.7.3. Analiza wydajności kosztów

W przypadku wyrobów medycznych, uzasadnienie wyboru określonej technologii może wynikać z walorów odnoszących się wyłącznie do efektów pozaklinicznych, ©. poprzez wpływ na ograniczenie użycia zasobów, które mogą być użyte (wykorzystane) do wykonywania innych świadczeń zdrowotnych.

Na potrzeby takiej sytuacji wprowadza się możliwość prezentacji danych w postaci zdefiniowanej poniżej analizy wydajności kosztów. Analiza wydajności kosztów (ang. *Benefit-Cost Analysis*, BCA) jest szczególnym typem CEA, gdzie efekty³¹ mierzone są w wartościach monetarnych. Wynikowy wskaźnik B/C przedstawia relację uzyskiwanych korzyści (B) do ponoszonych wydatków/inwestycji (C) – oba parametry wyrażone są monetarnie, zatem wskaźnik należy interpretować jako zyskowość (rentowność) inwestycji. Takie podejście do przedmiotu pomiaru wyraźnie różni ten typ analizy od analiz kosztów użyteczności czy efektywności.

Klasyczna analiza wydajności kosztów zakłada możliwość agregacji wszystkich nakładów i wszystkich rodzajów korzyści uzyskiwanych przez różnych interesariuszy. Ze względu na ograniczenie wiarygodności oszacowań korzyści zdrowotnych wyrażonych w jednostkach monetarnych (ang. *Willingness to Pay*, WTP) nie zaleca się szacowania wartości korzyści zdrowotnych w ramach analizy wydajności kosztów.

Analiza ta może być przydatna szczególnie w przypadku, gdy różne korzyści może odnosić wielu beneficjentów.

Materiał dowodowy dotyczący użytych danych w modelu powinien być analizowany w rozdziale 4. Analiza efektów pozaklinicznych.

Ocena niepewności oszacowań modelu jest analogiczna do innych typów analiz.

5.7.4. Analiza (zestawienie) kosztów konsekwencji

Analiza kosztów konsekwencji zawiera tabelaryczne przedstawienie wyników w postaci średniej, a w przypadku jej braku w postaci innego estymatora dla wartości oczekiwanej – w każdym przypadku wraz z 95-procentowym przedziałem ufności dla wartości oczekiwanej. Należy wskazać wartość estymatora miary zmienności cechy w dostępnej próbie w postaci odchylenia standardowego (SD) wraz z 95-procentowym przedziałem ufności, dla:

- konsekwencji/wyników zdrowotnych;

³¹ W kontekście niniejszego dokumentu: efekty pozakliniczne.

- składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt technologii, koszt naprawy itd.).

Analiza kosztów konsekwencji nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych.

W przypadku postulowania efektów pozaklinicznych ocenianej technologii, należy je uwzględnić w analizie kosztów konsekwencji.

Ten typ analizy powinien stanowić element przygotowania do innych analiz, choć w uzasadnionych przypadkach może stanowić jedyny typ analizy ekonomicznej możliwej do wykonania, której wiarygodność będzie do zaakceptowania.

W analizie ekonomicznej można poprzestać na ocenie konsekwencji w następujących przypadkach:

- brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami (np. brak badań z grupą kontrolną);
- niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania);
- zaistnienie innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

5.7.5. Analiza minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów jest wykonywana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne³². W takim przypadku analiza polega na porównaniu kosztów.

5.8. Modelowanie

Modelowanie przeprowadza się w celu itp.:

- ekstrapolacji danych poza horyzont badań klinicznych,
- oceny wpływu pośrednich lub zastępczych punktów końcowych na finalne efekty leczenia,
- przeniesienia wyników z próby klinicznej (eksperymentu) na warunki praktyki klinicznej,
- bezpośredniego porównania alternatywnych technologii medycznych w sytuacji braku badań *head-to-head* (25).

Założenia modelu powinny być jawne, dobrze uzasadnione i przetestowane w analizie wrażliwości.

Zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty (26, 27), umożliwiający jednak wiarygodne oszacowanie parametrów mających na celu wspieranie procesu podejmowania decyzji.

Modele, poza uzasadnionymi sytuacjami, powinny być opracowane przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi³³. Model ekonomiczny powinien być edytowalny pod względem danych

³² Dyskusję nt. przypadków, gdy wykonanie analizy minimalizacji kosztów jest/nie jest zasadne, zawiera m.in. Briggs A.H., O'Brien B.J., *The death of cost-minimization analysis?* .

³³ Często wykorzystuje się oprogramowanie takie jak MS Excel, TreeAge.

wejściowych. Powinna istnieć techniczna możliwość weryfikacji opracowanego modelu (w szczególności w zakresie struktury).

Zaleca się odstąpić od modelowania w ramach CUA, jeżeli dla wyników analizy klinicznej w zakresie kluczowych danych wejściowych modelu nie wykazano istotności statystycznej różnic w zakresie efektywności klinicznej lub efektów pozaklinicznych. W przypadku jednak podjęcia decyzji o modelowaniu wyników nieistotnych statystycznie, należy do modelu włączyć wyniki niewybiórczo w kontekście innych punktów końcowych raportowanych w badaniu i udowodnić istotność statystyczną modelu probabilistycznego metodą estymacji przedziałowej.

Modelowanie powinno uwzględniać specyfikę ocenianego wyrobu medycznego, w tym kluczowe parametry, itp. krzywą uczenia się, uwarunkowania techniczne oraz inne zidentyfikowane czynniki modyfikujące skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianego wyrobu medycznego.

Zasady dobrej praktyki modelowania i krytycznej oceny modeli przedstawia Tab. 2³⁴.

Tab. 2. Zasady dobrej praktyki modelowania i krytycznej oceny modeli

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
Struktura modelu		
Stany zdrowia	Struktura modelu powinna być tak prosta, jak to tylko 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. Eliminowanie stanów lub upraszczanie modelu powinno być uzasadnione.	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 dobrane zgodnie z kryteriami określonymi w analizie problemu decyzyjnego.	Czy określono komparatory? Czy w modelu uwzględniono komparatory zgodnie z kryteriami określonymi w analizie problemu decyzyjnego?
Horyzont czasowy	Horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii.	Czy określono horyzont czasowy analizy? Jeśli tak, czy jest on odpowiedni do analizowanej sytuacji?
Długość cykli (w przypadku zastosowania modeli, których struktura wymaga zdefiniowania cyklu)	Cykl powinien być najkrótszym okresem, 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?

³⁴ Patrz też, np. Philips Z., Ginnelly L., Sculpher M. et al., *Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment* (28).

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
Dane wejściowe modelu		
Identyfikacja danych wejściowych	Patrz Rozdział 5.1 oraz Rozdział 5.2.1	<p>Czy w modelu przedstawiono źródła danych?</p> <p>Czy zastosowano prawidłowe metody wyszukiwania źródeł danych?</p> <p>Czy określono zakres zmienności parametrów?</p> <p>Czy istnieją przesłanki sugerujące wybiórcze wykorzystywanie danych?</p> <p>Jeśli wartości niektórych parametrów oszacowano na podstawie opinii ekspertów, to czy opisano sposób, w jaki je uzyskano (itp. kryteria doboru ekspertów, ich liczbę, sposób uzyskiwania informacji, konflikt interesów)?</p>
Modelowanie danych	W modelowaniu danych należy stosować ogólnie akceptowane metody statystyczne.	Czy opisano metody użyte do modelowania danych? Czy spełnione są ogólnie akceptowane kryteria metod biostatystycznych i epidemiologicznych?
Włączanie danych do modelu	<p>Jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyki populacji muszą być w całym modelu wzajemnie zgodne.</p> <p>W celu ujednoczenia i wyeliminowania wpływu zależnych od czasu oszacowań w przypadku dłuższych cykli należy użyć korekty połowy cyklu.</p>	<p>Czy jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyka populacji są w modelu wzajemnie zgodne?</p> <p>Czy zastosowano korektę połowy cyklu?</p>
Analiza wrażliwości		
Analiza wrażliwości	Każdy model musi zawierać analizę wrażliwości kluczowych parametrów oraz uzasadnienie analizowanego zakresu zmienności tych parametrów. Analiza wrażliwości powinna składać się zarówno z analizy prostej (przynajmniej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów), jak i analizy probabilistycznej. Brak przeprowadzenia analizy probabilistycznej powinien być uzasadniony (itp. analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów). Decyzję o braku uwzględnienia probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją przedstawioną w dokumencie analizy ekonomicznej.	<p>Czy przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów?</p> <p>Czy uzasadniono zakres zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości?</p> <p>Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości?</p> <p>Jeżeli nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, to czy przedstawiono odpowiednią argumentację dla braku jej uwzględnienia?</p> <p>Czy brak przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości jest uzasadniony?</p>
Walidacja modelu		
Walidacja wewnętrzna	W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu należy model systematycznie testować, itp. 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	Czy przeprowadzono walidację wewnętrzną?

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
	wejściowych i wyjściowych, model powinien być kalibrowany.	
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 itp. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można było w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp.).	Czy zidentyfikowano odpowiednie badania, których wyniki można porównać z wynikami modelu? Czy przeprowadzono porównanie wyników? Czy stwierdzono różnice i wyjaśniono ich przyczyny?

5.9. Dyskontowanie

W przypadku wyrobów medycznych zazwyczaj nie zachodzi potrzeba dyskontowania ze względu na krótki horyzont czasowy. Jeżeli analitycy uznają za zasadne, należy przyjąć następujące stopy dyskontowe:

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

Zróznicowanie stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych jest uzasadnione głównie ze względu na wzrastające oczekiwania społeczne odnośnie do pozostawania w dobrym zdrowiu oraz zmienną w czasie skłonność do płacenia za wyniki zdrowotne (29).

5.10. Przedstawianie wyników

Wyniki analizy ekonomicznej powinny być przedstawione w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych i innych wyników branych pod uwagę w analizie ekonomicznej i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii, poszczególnych kategorii kosztów, różnicy w kosztach całkowitych oraz wynikach zdrowotnych i innych wynikach, różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów. Wyniki należy prezentować w postaci wartości średniej wraz z 95% przedziałem ufności dla wartości oczekiwanej (pochodzącymi z analizy probabilistycznej, jeśli została wykonana);
- inkrementalnych współczynników kosztów i efektów zdrowotnych, a jeżeli nie jest to możliwe, należy podać uzasadnienie.

Sposób prezentacji wyników powinien być na tyle przejrzysty, żeby zapewnić zarówno prawidłową interpretację analizy, jak i możliwości odtwarzania oraz wykorzystania danych w przyszłości.

5.11. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników

Do oceny wpływu parametrów modelu na wynik ostateczny można wykorzystać analizę elastyczności i wrażliwości.

5.11.1. Analiza elastyczności

Badanie elastyczności polega na badaniu zmiany wpływu parametrów wejściowych do modelu na wynik końcowy. Należy przedstawić zestawienie wyników 1-procentowej zmiany każdego parametru wejściowego, badając o ile procent zmieni się wynik końcowy analizy.

5.11.2. Analiza wrażliwości

Niepewność wyników może wynikać z braku danych, niskiej precyzji oszacowania, założeń dotyczących metodyki. Analiza wrażliwości umożliwia odniesienie się do problemu uogólnienia wyników analizy ekonomicznej, badając, czy i w jakim zakresie estymacja parametrów populacyjnych jest wiarygodna i może stanowić podstawę podejmowania racjonalnej decyzji.

Podstawową analizą wrażliwości jest analiza progowa, która ma na celu obliczenie parametrów, przy których następuje zmiana decyzji.

Analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, których niepewność oszacowania jest największa, a także mających istotny wpływ na wynik analizy ekonomicznej.

W ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej jednoparametrowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej, wieloparametrowej analizy wrażliwości. Analiza probabilistyczna powinna testować przynajmniej parametry mające największy wpływ na wyniki. Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją (np. analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów) przedstawioną w dokumencie analizy ekonomicznej.

W analizie wrażliwości należy:

- zidentyfikować niepewne (m.in. obciążone błędem systematycznym oszacowania) parametry;
- określić i uzasadnić zakres zmienności parametrów^{35,36};
- obliczyć główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR).

³⁵ Zakres zmienności parametrów powinien być określony na podstawie przeglądu literatury lub w przypadku braku danych z publikacji naukowych w oparciu o opinię ekspertów. Można też założyć prawdopodobny zakres zmienności parametrów lub, w przypadku braku przesłanek o wielkości rozrzutu, dopuszczalne jest arbitralne przyjęcie zakresu rozrzutu w celu zbadania wpływu zmiany wielkości danego parametru na wyniki analizy. W analizach probabilistycznych należy zdefiniować i uzasadnić rozkład zmiennych zastosowany do oceny niepewności parametrów wejściowych.

³⁶ Zgodnie z par. 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii leków o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).

Wyniki analizy wrażliwości zaleca się przedstawiać w formie tabelarycznej i – o ile to zasadne – graficznej, np. w postaci wykresu rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywej akceptowalności (ang. *cost effectiveness acceptability curve*, CEAC), wykresu tornado, *cost disutility plane* (30).

5.11.3. Ocena niepewności wyników

Niepewność wyników analizy ekonomicznej powinna być oszacowana przy użyciu odpowiednich metod statystycznych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Analizę probabilistyczną można przeprowadzić metodami analitycznymi lub metodą symulacyjną (Monte Carlo) (31).

Rozkład możliwych wyników modelu, będący rezultatem analizy probabilistycznej, powinien być przedstawiony graficznie w układzie współrzędnych koszt–użyteczność (koszt–efektywność w przypadku analizy efektywności kosztów). Na podstawie tego rozkładu należy określić średnią wraz z 95-procentowym przedziałem ufności dla wartości oczekiwanej (32).

Wybór metod oceny niepewności wyników powinien zostać opisany, a także uzasadniony.

Wnioski z analiz wrażliwości stanowią element walidacji wewnętrznej i zewnętrznej.

5.12. Ograniczenia i dyskusja

5.12.1. Ograniczenia

W części dotyczącej ograniczeń należy omówić cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego. Trzeba scharakteryzować zjawiska, które w istotny sposób wpływają na niepewność uzyskanych wyników i wyciągniętych na ich podstawie wniosków oraz wiarygodność przedstawionej analizy. W ramach omawiania ograniczeń należy odnieść się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną.

Ograniczenia mogą wynikać między innymi z:

- niepełnej zgodności wniosków APD i AK z założeniami modelu ekonomicznego,
- poziomu wiarygodności źródeł danych,
- wiarygodności estymowanych parametrów,
- właściwości predykcyjnych zastępczych punktów końcowych,
- małej siły interwencji (np. mierzonej za pomocą SSMD [ang. *Strictly Standardised Mean Difference*]),
- niepewności modelu (np. zbyt skomplikowany model, aby możliwe było wiarygodne zweryfikowanie poprawności zastosowanych formuł, duże ryzyko pominięcia istotnych danych lub wprowadzenie przeszacowanych danych nieistotnych, redundancja).

5.12.2. Dyskusja

Diskusja odnosi się w sposób krytyczny do uzyskanych wyników i wniosków w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego. W dyskusji należy odnieść się w szczególności do dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników. Zasadne jest przedstawienie wyników innych analiz dotyczących tego samego problemu decyzyjnego (wykonanych w Polsce lub za granicą,

wyszukanych w ramach przeglądu baz) oraz omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników oraz założeń analiz.

5.13. Wnioski końcowe

Podstawowe wnioski wypływające z analizy ekonomicznej należy ująć syntetycznie, tak aby odpowiadały na kryteria refundacyjne, wskazując:

- współczynnik ICUR, definiowany zgodnie z art. 12 pkt 7 ustawy dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych dotychczas refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, w porównaniu z wnioskowanym,
- wiarygodność i precyzję oszacowań,
- cenę progową, o której mowa w art. 12 pkt 13 i art. 35 pkt 7 ust. 3 lit. e ustawy dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,
- inne kluczowe wnioski z analiz.

6. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce powinna możliwie wszechstronnie ocenić konsekwencje decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia obejmuje analizę wpływu na budżet, która może być uzupełniona o analizę następstw etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych.

6.1. Analiza wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, BIA) określa konsekwencje finansowe wprowadzenia, zaprzestania refundacji lub innej zmiany warunków finansowania ocenianej technologii medycznej w polskim systemie opieki zdrowotnej. Jest analizą finansową mającą na celu oszacowanie przepływów finansowych.

6.1.1. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych³⁷. Zalecane jest wykonanie dodatkowo analizy z perspektywy pacjenta.

Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.

W uzasadnionych przypadkach można wykonać analizę wpływu na budżet dodatkowo z perspektywy społecznej lub innej, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych.

6.1.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby pacjentów) lub obejmującego co najmniej czas obowiązywania decyzji refundacyjnej i nie krócej niż 2 lata³⁸.

³⁷ Zgodnie z par. 3 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).

³⁸ Ibidem.

6.1.3. Elementy analizy

Dane wejściowe do modelu, m.in.:

- charakterystyka i liczebność populacji;
- zużycie zasobów;
- cenniki;
- dane do analiz wrażliwości.

Analizę wpływu na budżet wykonuje się, uwzględniając następujące elementy:

- scenariusz przedstawiający prognozę opartą na aktualnej praktyce („scenariusz istniejący”);
- scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/zastąpieniu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”).

Prezentacja wyników:

- wyniki odzwierciedlające przepływy finansowe;
- analiza wrażliwości.

6.1.4. Źródła danych kosztowych i rodzaje kategorii kosztów

Źródła danych kosztowych i rodzaje kategorii kosztów wykorzystywanych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia powinny być takie same jak w analizie ekonomicznej – patrz: rozdział 5.1.3.

6.1.5. Populacja

W analizie wpływu na budżet populację szacowaną stanowią wszyscy chorzy, u których dana technologia medyczna może być zastosowana zgodnie z ocenianymi wskazaniami medycznymi. W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją, należy wziąć pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. Powinno się przy tym uwzględnić możliwe zwiększenie liczby chorych stosujących nową technologię względem sytuacji obecnej, np. pewien odsetek chorych dotychczas niestosujących żadnych technologii opcjonalnych zacznie korzystać z nowej technologii.

W przeciwieństwie do analizy 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, w analizie wpływu na budżet może być uzasadnione zdefiniowanie populacji zamkniętej.

Liczebność populacji 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 opcjonalnych w danym wskazaniu.

Liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana po wydaniu decyzji w zakresie refundacji, należy ocenić poprzez konstruowanie alternatywnych wariantów na podstawie czynników, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego. Należy zwrócić uwagę na rozpowszechnienie ocenianej technologii i zastępowanie przez nią technologii dotychczas refundowanych.

6.1.6. Scenariusze porównywane

Analiza wpływu na budżet opiera się na określeniu „scenariusza istniejącego” i „scenariusza nowego”. „Scenariusz istniejący” uwzględnia interwencje obecnie stosowane w danej populacji (tzw. aktualną praktykę wskazaną w analizie problemu decyzyjnego [2.1.5. Aktualne postępowanie medyczne]). „Scenariusz nowy” dotyczy rynku po wprowadzeniu technologii (która może być dodana do istniejących albo zastąpić wszystkie lub niektóre z nich) lub jej usunięciu. Założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego” powinny zostać w analizie opisane i uzasadnione.

6.1.7. Analiza kosztów

Analiza kosztów w ramach analizy wpływu na budżet powinna być zgodna z perspektywą tej analizy. Metody zastosowane do szacowania kosztów powinny być jasno opisane i uzasadnione, ze wszystkimi ich założeniami, także przyjętymi w analizie wrażliwości.

Wydatki budżetu powinny być oszacowane tak, aby odnosiły się do realnych przepływów finansowych.

Jeżeli w analizie wpływu na budżet wykazuje się, iż zastosowanie wnioskowanej technologii generuje oszczędności z przyjętej perspektywy, należy zwrócić uwagę na to, czy będą one zauważalne w rzeczywistej praktyce. Pożądane jest ilościowe przedstawienie wpływu wnioskowanej technologii na świadczenia medyczne realizowane u pacjentów, u których technologia ta miałaby być stosowana, ponieważ wprowadzenie nowej technologii może w praktyce mieć wpływ na organizację i funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej.

Zależnie od rodzaju ocenianej interwencji istotne może być opisanie kosztów jej wprowadzenia (takich jak potrzeba przeszkolenia personelu lub pacjenta, potrzeba zmiany zasad diagnostyki) oraz użytkowania (takich jak koszty naprawy, amortyzacji).

Należy wykonać osobne oszacowania dla poszczególnych rodzajów wydatków³⁹. Wiarygodność analizy zależy od uwzględnienia wszystkich istotnych kosztów (przepływów finansowych).

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

6.1.8. Ocena wiarygodności analizy

Błędy w oszacowaniu wyniku BIA mogą wynikać z agregacji błędów dotyczących każdego z etapów procesu tworzenia raportu. Jako kluczowe elementy należy wymienić:

- jakość danych,
- jakość modelowania.

³⁹ Takich jak koszt wyrobu, koszt refundacji leków i wyrobów medycznych, wydatki na leczenie szpitalne, wydatki na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną.

Szczególną uwagę należy skupić na elementach analizy mających największy wpływ na wynik końcowy, takich jak oszacowanie populacji.

Wybór metod oceny niepewności wyników powinien zostać opisany oraz uzasadniony (32).

6.1.9. Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe, oraz danych wejściowych mających istotny wpływ na wynik. W jednokierunkowej analizie wrażliwości należy przyjąć takie wartości z zakresów zmienności danych wejściowych oraz założeń, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków. W analizie wrażliwości powinny być zatem przetestowane wszelkie niepewności dotyczące szacowania liczebności populacji (np. zapadalność/chorobowość, stopień możliwego nadużywania ocenianej technologii, aktywność marketingowa uczestników rynku), rozpowszechnienia stosowania poszczególnych technologii i kosztów stosowania uwzględnianych technologii. W ramach analizy wrażliwości powinno się oszacować cenę, przy której wydatki budżetu nie wzrosną (próg neutralności finansowej).

Analiza wrażliwości może uwzględnić zagadnienia związane z uczeniem się personelu i pacjenta oraz stosowaniem się pacjenta do zaleceń (ang. *compliance*), a także z dynamiką zmian cen.

W przypadku braku precyzyjnych danych dla Polski albo rozbieżnych oszacowań wstępnych najważniejsze dane wejściowe powinny zostać poddane ocenie wielokierunkowej w ramach analizy wrażliwości na podstawie różnych źródeł danych.

Oszacowanie należy również wykonać w dwóch wariantach – minimalnym i maksymalnym⁴⁰.

6.1.10. Przedstawienie wyników

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

6.1.11. Ograniczenia i dyskusja

Przedstawienie wyników powinno być uzupełnione dyskusją, w tym omówieniem ograniczeń analizy i doświadczeń z innych krajów związanych z wprowadzeniem na rynek danej technologii.

6.2. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Jeżeli decyzja w odniesieniu do finansowania rozważanej technologii może spowodować istotne wydatki pacjenta albo wykonano analizę wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. w przypadku, gdy finansowanie technologii może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych

⁴⁰ Zgodnie z par. 6 ust. 1 pkt. 7 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).

w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym istotne aspekty etyczne i społeczne.

Należy ocenić:

- czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie;
- czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznych przy jednakowych potrzebach;
- czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób bądź korzyść mała, ale powszechna;
- czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony.

Należy zweryfikować, czy decyzja w zakresie finansowania ocenianej technologii wpływa na dotychczasową organizację udzielania świadczeń. Zależnie od rodzaju nowej technologii istotne może być opisanie warunków jej wprowadzenia, takich jak: potrzeba przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Należy rozważyć, czy decyzja w zakresie finansowania ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:

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

Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi związane z prawami pacjentów⁴¹, np.:

- konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna;
- potrzebę zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności oraz intymności i tajemnicy informacji z nim związanych;
- potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie.

Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:

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

W uzasadnionych przypadkach w tej części analizy wpływu na system ochrony zdrowia można omówić dodatkowe aspekty wskazane w HTA Core Model[®] (33) oraz niewymienione powyżej.

Podsumowanie wpływu nowej technologii medycznej na aspekty społeczne i etyczne oraz organizacyjne może zostać przedstawione w postaci analizy SWOT⁴².

⁴¹ Prawa pacjenta określone są w ustawie z dnia 6.11.2008 roku o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U z 2012 r. poz. 159 z późn. zm.).

⁴² 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.

6.3. Wnioski końcowe

Wnioski powinny odnosić się do celu analizy i być bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami. W tym należy określić⁴³:

- wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- wiarygodność i precyzję oszacowań.

⁴³ Zgodnie z art. 12. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). 3 ed. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2016.
2. World Health Organization. WHO global model regulatory framework for medical devices including in vitro diagnostic medical devices. Geneva: World Health Organization; 2017 (dostęp: 23.03.2021). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255177>.
3. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE z dnia 9 marca 2011 r. w sprawie stosowania praw pacjentów w transgranicznej opiece zdrowotnej.
4. HTA Network reflection paper on "Reuse of joint work in national HTA activities", adopted by the HTA Network, April 2015.
5. EUnetHTA Joint Action 2 WP. HTA Core Model @ version 3.0 2016 (dostęp: 23.03.2021). <https://eunetha.eu/hta-core-model/>.
6. European Network for Health Technology Assessment. Methodology Guidelines 2015 (dostęp: 23.03.2021). <https://eunetha.eu/methodology-guidelines/>.
7. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2020;36(3):187-90.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(5):526-34.
9. National Institute for Health Care Excellence. NICE Process and Methods Guides. 2013. W: Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (dostęp: 29.03.2021). <https://www.nice.org.uk/process/pmg9>.
10. European Network for Health Technology Assessment. Comparators & Comparisons. Criteria for the Choice of the Most Appropriate Comparator(s). Summary of Current Policies and Best Practice Recommendations. 2015 (dostęp: 29.03.2021). https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf.
11. European Network for Health Technology Assessment. Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints 2015 (dostęp: 29.03.2021). https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/WP7-SG3-GL-clin_endpoints_amend2015.pdf.
12. Schünemann H, Brożek, J., Guyatt, G., Oxman, A. Grade Handbook 2013 (dostęp: 29.03.2021). <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
13. European Network for Health Technology Assessment. Therapeutic medical devices 2015 (dostęp: 29.03.2021). https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Therapeutic-medical-devices_Guideline_Final-Nov-2015.pdf.
14. National Institute for Health Care Excellence. NICE Process and Methods Guides. 2016. W: Interventional procedures programme manual [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (dostęp: 29.03.2021). <https://www.nice.org.uk/process/pmg28>.
15. National Institute for Health Care Excellence. NICE Process and Methods Guides. 2011 29.03.2021. W: Diagnostics Assessment Programme manual [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (dostęp: 29.03.2021). <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-diagnostics-guidance/Diagnostics-assessment-programme-manual.pdf>.
16. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness 2019 (dostęp: 29.03.2021). https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/01/EUnetHTA_Guideline_Information_Retrieval_v2-0.pdf.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339(jul21 1):b2700-b.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097.
19. Higgins JPT, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Second edition. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. pages cm p.

20. Khan KS, University of York, N. H. S. Centre for Reviews Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness : CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. York: University of York, NHS Centre for Reviews & Dissemination; 2001.
21. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 2010;340(feb05 1):c221-c.
22. Fu R, Gartlehner G, Grant M, Shamliyan T, Sedrakyan A, Wilt TJ, et al. Conducting quantitative synthesis when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(11):1187-97.
23. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value in Health*. 2014;17(2):157-73.
24. European Network for Health Technology Assessment. Endpoints Used in Relative Effectiveness Assessment – Safety 2015 (dostęp: 29.03.2021). https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/WP7-SG3-GL-safety_amend2015.pdf.
25. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in Economic Evaluation: An Unavoidable Fact of Life. *Health Economics*. 1997;6(3):217-27.
26. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview. *Medical Decision Making*. 2012;32(5):667-77.
27. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation. *Medical Decision Making*. 2012;32(5):733-43.
28. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
29. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ*. 2011;20(1):2-15.
30. Eckermann S, Briggs A, Willan AR. Health technology assessment in the cost-disutility plane. *Med Decis Making*. 2008;28(2):172-81.
31. O'Brien BJ, Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Stat Methods Med Res*. 2002;11(6):455-68.
32. Glick H, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic evaluation in clinical trials. Second edition. ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. x, 252 pages p.
33. . !!! INVALID CITATION !!! .
34. Callahan D. The WHO Definition of 'Health'. *The Hastings Center Studies*. 1973;1(3):77-87.
35. European Network for Health Technology Assessment. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness 2015 (dostęp: 23.03.2021). https://corehta.info/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.docx.
36. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(9):1165-76.

Aneks 1. Definicje

Definicje przedstawione poniżej w większości zaczerpnięte zostały z obowiązujących przepisów prawa:

- Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG,
- Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020, poz. 1398 z późn. zm.).

Badanie kliniczne (ang. *clinical investigation*) – systematyczne badanie z udziałem co najmniej jednego uczestnika podjęte w celu oceny bezpieczeństwa lub działania wyrobu.

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

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

Choroba (ang. *disease*) – według WHO, odwrotność zdrowia, które definiowane jest jako „stan pełnego dobrego samopoczucia („dobrostanu”) fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko nieobecność choroby czy niedomagania”. (34)

Dane kliniczne (ang. *clinical data*) – informacje dotyczące bezpieczeństwa lub działania, które generowane są w wyniku używania wyrobu i których źródłem są:

- badanie (badania) kliniczne danego wyrobu,
- badanie (badania) kliniczne lub inne badania opublikowane w literaturze naukowej, dotyczące wyrobu, którego równoważność z danym wyrobem można wykazać,
- sprawozdania opublikowane w recenzowanej literaturze naukowej dotyczące innych doświadczeń klinicznych odnoszących się do danego wyrobu lub wyrobu, którego równoważność z danym wyrobem można wykazać,
- istotne klinicznie informacje pochodzące z działalności w zakresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, w szczególności z obserwacji klinicznych po wprowadzeniu do obrotu.

Dowody kliniczne (ang. *clinical evidence*) – dotyczące wyrobu dane kliniczne i wyniki oceny klinicznej, których ilość i jakość są wystarczające, by umożliwić dokonanie zasadnej oceny tego, czy podczas używania zgodnego z zamierzeniem producenta dany wyrób jest bezpieczny i osiąga przewidziane korzyści kliniczne.

Efektywność eksperymentalna – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania technologii medycznej w warunkach eksperymentu medycznego. Stanowi zestawienie korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem interwencji w warunkach badania klinicznego.

Efektywność praktyczna – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania technologii medycznej w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej. Efektywność praktyczna to zestawienie korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem interwencji w czasie leczenia.

Grupa rodzajowa wyrobów (ang. *generic device group*) – zbiór wyrobów o tym samym lub podobnym przewidzianym zastosowaniu lub o wspólnej technologii, co pozwala na sklasyfikowanie ich w sposób rodzajowy, nieoddający ich specyficznych właściwości.

Incydent (ang. *incident*) – wszelkie wadliwe działanie lub pogorszenie właściwości lub działania, w tym błąd użytkowy wynikający z cech ergonomicznych wyrobu udostępnionego na rynku, a także wszelkie nieprawidłowości w informacjach podanych przez producenta oraz wszelkie działania niepożądane.

Instrukcja używania (ang. *instructions for use*) – informacja podana przez producenta w celu poinformowania użytkownika o przewidzianym zastosowaniu wyrobu, właściwym używaniu wyrobu oraz o wszelkich środkach ostrożności, które należy podjąć.

Laik (ang. *lay person*) – osoba fizyczna, która nie ma formalnego wykształcenia w odpowiedniej dziedzinie ochrony zdrowia lub medycyny.

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

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

Ocena kliniczna (ang. *clinical evaluation*) – systematyczny i zaplanowany proces stałego generowania, gromadzenia, analizowania i oceniania danych klinicznych odnoszących się do wyrobu w celu weryfikacji bezpieczeństwa i działania, w tym korzyści klinicznych, wyrobu podczas używania zgodnego z zamierzeniem producenta.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, ocena względnej efektywności (ang. *Relative Efficacy/Effectiveness Assessment, REA*) – 1) oszacowanie stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianej interwencji w porównaniu z jedną lub wieloma interwencjami opcjonalnymi w idealnych warunkach badawczych (ang. *relative efficacy*); 2) oszacowanie stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianej interwencji w porównaniu z jedną lub wieloma interwencjami opcjonalnymi w warunkach praktyki klinicznej (ang. *relative effectiveness*) (35).

Poważne zagrożenie zdrowia publicznego (ang. *serious public health threat*) – zdarzenie, które może doprowadzić do bezpośredniego ryzyka zgonu, poważnego pogorszenia stanu zdrowia danej osoby lub poważnej choroby mogącej wymagać natychmiastowego działania zaradczego i które może powodować wysoki poziom zachorowalności lub śmiertelności u ludzi lub jest nietypowe lub niespodziewane w danym miejscu i czasie.

Poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*) – zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do któregośkolwiek z niżej wymienionych zdarzeń:

- a) zgon;
- b) poważne pogorszenie stanu zdrowia uczestnika, którego wynikiem było którekolwiek z niżej wymienionych zdarzeń:
 - (i) choroba lub uraz, które zagrażają życiu;
 - (ii) trwałe upośledzenie struktury lub funkcji ciała;
 - (iii) hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji pacjenta;
 - (iv) interwencja medyczna lub chirurgiczna w celu zapobieżenia chorobie lub urazowi, które zagrażają życiu, lub trwałemu upośledzeniu struktury lub funkcji ciała;
 - (v) choroba przewlekła;
- c) zagrożenie życia płodu, śmierć płodu lub wrodzona fizyczna lub psychiczna wada rozwojowa lub uraz okołoporodowy.

Poważny incydent medyczny (ang. *serious incident*) – incydent, który bezpośrednio lub pośrednio doprowadził, mógł doprowadzić lub może doprowadzić do któregośkolwiek z niżej wymienionych zdarzeń:

- a) zgon pacjenta, użytkownika lub innej osoby;
- b) czasowe lub trwałe poważne pogorszenie stanu zdrowia pacjenta, użytkownika lub innej osoby;
- c) poważne zagrożenie zdrowia publicznego.

Skuteczność eksperymentalna (ang. *efficacy*) – wielkość efektu klinicznego wynikającego z zastosowania technologii medycznej mierzonego w ramach badań eksperymentalnych.

Skuteczność praktyczna (ang. *effectiveness*) – wielkość efektu klinicznego wynikającego z zastosowania technologii medycznej mierzonego w ramach badań obserwacyjnych i praktyki klinicznej.

System (w odniesieniu do wyrobów medycznych) (ang. *system*) – połączenie produktów, pakowanych razem lub osobno, które są przeznaczone do wzajemnego połączenia lub zestawienia w celu osiągnięcia konkretnego zastosowania medycznego.

Technologia medyczna (ang. *health technology*) – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

Użytkownik (ang. *user*) – pracownik służby zdrowia lub laik, którzy używają wyrobu.

Wyposażenie wyrobu medycznego (ang. *accessory for a medical device*) – artykuł, który choć sam w sobie nie jest wyrobem medycznym, został przewidziany przez jego producenta do stosowania łącznie z co najmniej jednym określonym wyrobem medycznym specjalnie po to, by umożliwić używanie tego wyrobu medycznego zgodnie z jego przewidzianym zastosowaniem lub aby konkretnie i bezpośrednio wspomagać medyczną funkcjonalność tego wyrobu medycznego na potrzeby jego przewidzianego zastosowania.

Wyrób aktywny (ang. *active device*) – wyrób, którego funkcjonowanie zależy od źródła energii innego niż energia generowana przez ciało ludzkie do tego celu lub przez siłę grawitacji i który działa poprzez zmianę gęstości lub przetwarzanie tej energii. Za wyroby aktywne nie uznaje się wyrobów przeznaczonych do przenoszenia między wyrobem aktywnym a pacjentem – bez istotnych zmian – energii, substancji lub innych elementów. Oprogramowanie również uznaje się za wyrób aktywny.

Wyrób do implantacji (ang. *implantable device*) – wyrób, włącznie z wyrobami częściowo lub całkowicie wchłoniętymi, który jest przeznaczony do:

- całkowitego wprowadzenia do ludzkiego ciała, lub
- zastąpienia powierzchni nabłonka lub powierzchni oka, w drodze zabiegu chirurgicznego i który po zabiegu ma pozostać na miejscu.

Za wyrób do implantacji uznaje się również wyrób przeznaczony do częściowego wprowadzenia do ludzkiego ciała w drodze zabiegu chirurgicznego i który po zabiegu ma pozostać na miejscu przez co najmniej 30 dni.

Wyrób inwazyjny (ang. *invasive device*) – wyrób, który w całości lub części wnika do wnętrza ciała przez jeden z jego otworów lub przez powierzchnię ciała.

Wyrób jednorazowego użytku (ang. *single-use device*) – wyrób, który przeznaczony jest do zastosowania u jednej osoby podczas jednego zabiegu.

Wyrób medyczny (ang. *medical device*) – oznacza narzędzie, aparat, urządzenie, oprogramowanie, implant, odczynnik, materiał lub inny artykuł przewidziany przez producenta do stosowania – pojedynczo lub łącznie – u ludzi do co najmniej jednego z następujących szczególnych zastosowań medycznych:

- diagnozowanie, profilaktyka, monitorowanie, przewidywanie, prognozowanie, leczenie lub łagodzenie choroby,
- diagnozowanie, monitorowanie, leczenie, łagodzenie lub kompensowanie urazu lub niepełnosprawności,
- badanie, zastępowanie lub modyfikowanie budowy anatomicznej lub procesu lub stanu fizjologicznego lub chorobowego,

- dostarczanie informacji poprzez badanie *in vitro* próbek pobranych z organizmu ludzkiego, w tym pobranych od dawców narządów, krwi i tkanek, i który nie osiąga swojego zasadniczego przewidzianego działania środkami farmakologicznymi, immunologicznymi lub metabolicznymi w ludzkim ciele lub na nim, ale którego działanie może być wspomagane takimi środkami.

Następujące produkty są również uznawane za wyroby medyczne:

- wyroby do celów kontroli poczęć lub wspomagania poczęcia,
- produkty specjalnie przeznaczone do czyszczenia, dezynfekcji lub sterylizacji wyrobów medycznych oraz ich wyposażenia, oraz wyrobów, o których mowa w akapicie pierwszym niniejszego punktu.

Wyrób medyczny połączony z produktem leczniczym (ang. *drug-device combination*) – wyrób, który przy wprowadzaniu do obrotu lub do używania zawiera jako swoją integralną część substancję **odziałaniu** pomocniczym w stosunku do działania wyrobu, która w przypadku użycia osobno byłaby uważana za produkt leczniczy w rozumieniu w art. 1 pkt 2 dyrektywy 2001/83/WE, w tym produkt leczniczy na bazie ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza; lub wyrób przeznaczony do podawania produktu leczniczego w rozumieniu art. 1 pkt 2 dyrektywy 2001/83/WE.

Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) – nieprzewidziane zdarzenie medyczne, niezamierzona choroba lub uraz lub nieprzewidziane objawy kliniczne, włącznie z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, u uczestników, użytkowników lub innych osób, występujące w ramach badania klinicznego, związane lub niezwiązane z badanym wyrobem.

Zdrowie (ang. *health*) – pełen dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny, a nie wyłącznie brak choroby bądź niedomagania („Konstytucja Światowej Organizacji Zdrowia”).

Aneks 2. Użyteczności

Przygotowując analizę kosztów użyteczności, należy myśleć w kategoriach **zestawów użyteczności** (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe – pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji). W ramach jednego modelu ekonomicznego nie należy zestawiać i porównywać użyteczności stanów zdrowia uzyskanych różnymi metodami.

Poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego, autorzy raportu HTA mogą przyjąć jedną z dwóch strategii:

- oparcie się na źródłach wtórnych;
- przeprowadzenie samodzielnie pierwotnego badania użyteczności stanów zdrowia.

Każda z tych dwóch strategii może być odniesiona do jednej z trzech kategorii metod pomiaru użyteczności: (a) metod pośrednich, (b) bezpośrednich lub (c) mapowania kwestionariuszy. Preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Wtórne źródła informacji o użytecznościach

Wybór strategii opartej na źródłach wtórnych owocuje koniecznością przeprowadzenia systematycznego przeglądu literatury. Systematyczny przegląd w tym zakresie powinien obejmować zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia publikacji oraz przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE. Możliwe jest także wyszukiwanie danych w innych źródłach oraz w wyszukiwarkach internetowych. Należy przedstawić odnalezione wartości użyteczności spełniające kryteria przeglądu wraz z ich charakterystyką – metodą uzyskania, populacją badaną, szczegółami dotyczącymi stanu zdrowia badanych; wreszcie zestawienie użyteczności wybranych finalnie do modelu ekonomicznego.

Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi (1a) stanowi preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego. Przewagą takiego podejścia jest standaryzacja wykorzystywanych narzędzi oraz prostota i powtarzalność pomiaru. Za źródła danych o wartościach użyteczności mogą służyć: (1) publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności, (2) niepublikowane dane, najczęściej pochodzące z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej, (3) przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Za źródło wartości użyteczności nie mogą służyć odnalezione publikacje analiz ekonomicznych cytujące pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne, chyba że wyznaczone wartości pochodzą z badania klinicznego ocenianej interwencji i szczegółowo opisano metody ich otrzymania oraz nie jest dostępna oddzielna publikacja dotycząca użyteczności (zawsze należy dążyć do dotarcia do pierwotnego badania użyteczności, aby móc wyekstrahować i ocenić szczegóły dotyczące metody pomiaru użyteczności). W sytuacji nieodnalezienia wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (lub rzadziej – nieadekwatności kwestionariusza EQ-5D do analizowanego problemu zdrowotnego) w drugim kroku należy poszukiwać wartości użyteczności uzyskanych metodą SF-6D lub HUI, a w ewentualnym kolejnym etapie – innymi metodami pośrednimi pomiaru użyteczności.

W niektórych sytuacjach zdrowotnych kwestionariusz EQ-5D może nie być właściwym instrumentem pomiaru użyteczności i wskazane jest zastosowanie innej metody. Wystąpienie takiej sytuacji należy uzasadnić w oparciu o opublikowane dane dotyczące trafności (ang. *validity*) lub czułości na zmiany (ang. *responsiveness*) zastosowanego narzędzia w populacji docelowej analizy ekonomicznej.

Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami bezpośrednimi (1b). Metody bezpośrednie nie są powszechnie wystandaryzowane (z wyjątkiem stosowanych przez niektóre grupy badawcze, np. EuroQol) i mogą być przez różnych badaczy implementowane w różnych odmianach, co może bezpośrednio skutkować dodatkową zmiennością otrzymywanych przez nich wyników. Podejście oparte na poszukiwaniu opublikowanych wartości użyteczności uzyskanych metodami bezpośrednimi można rozważyć w sytuacji, gdy zawiedzie strategia 1a lub metody pośrednie nie są odpowiednie dla omawianego problemu zdrowotnego.

Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych za pomocą mapowania kwestionariuszy (1c). Mapowanie kwestionariuszy specyficznych chorobowo do generycznych lub generycznych kwestionariuszy jakości życia do generycznych miar użyteczności zawsze wiąże się z niepewnością, aczkolwiek niekiedy może być jedynym dostępnym sposobem pozyskania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego. W praktyce można spotkać się z jedną z dwóch sytuacji: (1) dostępne są opublikowane (lub niepublikowane) wyniki mapowania, (2) dostępne są wyniki badania klinicznego dotyczące jakości życia mierzonej kwestionariuszem generycznym lub specyficznym chorobowo oraz opublikowany algorytm mapujący, a autorzy analizy ekonomicznej sami dokonują translacji wyników jakości życia do wartości użyteczności. Wykorzystana metoda mapowania oraz wskaźniki jej dopasowania powinny zostać we właściwy sposób udokumentowane. Wskazane jest przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania opcjonalnych metod mapowania.

Samodzielne pierwotne badanie użyteczności

Samodzielne pierwotne badanie użyteczności nie jest wskazane jako **podstawowe** źródło wartości użyteczności dla modeli ekonomicznych w Polsce.

Strategia oparta na pierwotnym badaniu użyteczności stanów zdrowia metodami pośrednimi (2a). Stanowi najłatwiejsze i najbardziej wystandaryzowane podejście do pierwotnego pomiaru użyteczności. Instrumentem z wyboru jest EQ-5D. W przypadku pomiaru preferencji przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D-3L zaleca się wykorzystanie polskiego zestawu norm użyteczności, uzyskanego za pomocą metody handlowania czasem. Dla kwestionariusza EQ-5D-5L zaleca się wykorzystanie norm użyteczności stworzonych przy zastosowaniu metod bezpośrednich (TTO/DCE) (36). W przypadku występowania alternatywnych zestawów norm dla populacji polskiej należy odmienne wartości użyteczności przetestować w analizie wrażliwości.

Strategia oparta na pierwotnym badaniu użyteczności stanów zdrowia metodami bezpośrednimi (2b). Bezpośredni pomiar użyteczności jest zadaniem złożonym i kosztownym. Metody nie są w pełni wystandaryzowane. Biorąc pod uwagę powyższe, opisywane podejście nie jest rekomendowane z wyjątkiem sytuacji, gdy zawiodą strategie oparte na źródłach wtórnych (1) oraz strategia 2a.

Strategia oparta na pierwotnym badaniu użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem technik mapowania (2c). Opracowanie nowego algorytmu mapującego jest zadaniem złożonym i niewystandaryzowanym. Biorąc pod uwagę powyższe, opisywane podejście nie jest rekomendowane z wyjątkiem sytuacji, gdy zawiodą strategie oparte na źródłach wtórnych (1) oraz strategii 2a i 2b.

Uwagi końcowe dotyczące wartości użyteczności

Pomiar użyteczności u dzieci nie jest obecnie wystandaryzowany, choć metody takiego pomiaru są intensywnie rozwijane. Poza ogólnym zaleceniem bazowania na źródłach wtórnych nie można wskazać preferowanej grupy metod. Każda analiza dotycząca zastosowania technologii medycznej wśród pacjentów w wieku dziecięcym wymaga indywidualnego podejścia, które powinno być uzależnione od uwarunkowań właściwych określonemu problemowi pediatrycznemu i od dostępności opublikowanych danych.

W rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. *value set*).

Jeśli uzasadnia to temat opracowania i model ekonomiczny ma taką funkcjonalność, zestaw użyteczności w analizie ekonomicznej może zostać skorygowany o polskie normy populacyjne w zależności od wieku i płci (ang. *population norms*).

Jeśli zidentyfikowano alternatywny zestaw użyteczności, który spełniał warunki wyszukiwania, odpowiada charakterystyce stanów zdrowia w modelu oraz jest akceptowalny metodologicznie, należy przetestować jego wpływ na wyniki analizy ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na kluczowy wpływ **wyboru wartości użyteczności** na wyniki analizy ekonomicznej należy ten proces opisać w sposób szczególnie staranny i transparentny. Sam opis metod i wyników wyszukiwania, z pominięciem opisu procesu wyboru wartości do modelu, jest niewystarczający.